

U. G. Becker

Mainx 1982

Aus dem Anatomischen Institut
der JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT, MAINZ

DIREKTOR: PROF. DR. MED. A. MAYET

ÜBER DIE CIRCADIANE RHYTHMIK VON
KERNVOLUMEN UND MITOSETÄTIGKEIT
DER PINEALOZYTEN VON RATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER WÜRDE DES DOKTORS DER

M E D I Z I N

DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT
IN MAINZ

DEM FACHBEREICH MEDIZIN VORGELEGT VON

U L L R I C H G E O R G B E C K E R

AUS BAD HOMBURG v.d.H.



DEKAN

PROF. DR. K.-H. BÄSSLER

1. GUTACHTER:

PROF. DR. MED. L. VOLLRATH

2. GUTACHTER:

PROF. DR. MED. E. STOFFT

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 20. JANUAR 1982

FOURTH ILLUSTRATION
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555010_0001

I N H A L T

	Seite
Einleitung, Problemstellung und Literaturübersicht	2
Material und Methodik	5
Ergebnisse	20
1. Volumen der oberflächlichen Epiphyse	20
2. Acervuli	26
3. Quergestreifte Muskulatur	26
4. Lymphozytenähnliche Zellhaufen	29
5. Ganglienzellen	30
6. Karyometrie	
a. Rinde	31
b. Mark	37
7. Mitosen	43
a. Kernteilungen an den einzelnen Versuchstagen	43
b. Vergleich der Gesamtmitoseakti- vitäten beider Versuchstage	50
c. Anzahl der einzelnen Mitosephasen	52
d. Vergleich der Mitosen auf die verschiedenen Organgebiete	54
e. Vergleich von Mitosehäufigkeit und Kerngröße	58
f. Mitosen pro Volumeneinheit	64
Diskussion	
A. Karyometrie	69
B. Mitosen	73
Bibliographie	83
Lebenslauf	88

EINLEITUNG, PROBLEMSTELLUNG UND LITERATURÜBERSICHT

Neben vielen wichtigen Merkmalen gehört die Angabe der Kerngröße zur morphologischen Charakterisierung eines Gewebes oder Organparenchyms.

Entsprechend den Funktionen, die dem Zellkern als Träger der genetischen Information und Regelorgan des Zellebens zukommen, muß sein quantitatives Verhalten beachtet werden. Während das prinzipielle Vorhandensein einer circadianen Periodik in der Zirbeldrüse klar nachgewiesen worden ist, ist unklar, wie regelmäßig diese Rhythmik ist. Diese Frage ist von Bedeutung, da die Zirbeldrüse von den verschiedensten Faktoren beeinflusst wird (Vollrath, 1981). In kürzlich durchgeführten karyometrischen Untersuchungen (Boeckmann, 1980, Diehl, 1981) hatten sich deutliche Hinweise für Abweichungen des von Quay und Renzoni (1966) beschriebenen Kernmusters ergeben.

Wichtiger Gegenstand biologischer Untersuchungen sind die Veränderungen zellulärer Strukturen, histochemischer, biochemischer und physiologischer Reaktionen auf exogene und endogene Reize.

Da im speziellen Falle das Pinealorgan vor allem bei Wassertieren ein Lichtsinnes-

organ darstellt, das im Laufe der Entwicklungsgeschichte eine Umwandlung in ein innersekretorisches Organ erfahren hat (Bargmann, 1943), liegt es nahe, die Epiphysis cerebri im Hinblick auf Hell/Dunkel-Reize und Tag/Nacht-Rhythmen zu untersuchen.

Umfangreiche histo- und biochemische Untersuchungen mit Hell/Dunkel-Reizen bestätigen einen solchen Tag/Nacht-Rhythmus dieses Organs (Vollrath, 1981). Morphologisch werden zahlenmäßige Veränderungen der "synaptic ribbons" (Vollrath, 1973), Verkleinerung der Pinealzellen (Roth, 1962), Verminderung von Granula (Quay, 1956) und Abnahme des Nukleolarmaterials (Quay, 1963) beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit sollen daher erneut die Kernvolumen in Abhängigkeit von einem standardisierten, künstlich erzeugten Tag/Nacht-Rhythmus untersucht und zur Organaktivität in Beziehung gesetzt werden. Obwohl in vorangegangenen Untersuchungen (Quay und Renzoni, 1966; Blumfield und Tapp, 1970) keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Kernen der Parenchymzellen im zentralen und peripheren Abschnitt der Drüse gefunden wurden, sind im folgenden randständige ("Rinde") und zentrale ("Mark") Zellkerne gesondert betrachtet worden, da Diehl (1981) in seinem Material deutliche Unterschiede gefunden hatte.

Da bei der Durchmusterung der mikroskopischen Schnitte auffällig viele Mitosen in den Parenchymzellen der Hirnepiphyse gefunden wurden, wurden Häufigkeit, Rhythmus und Lokalisation der sich teilenden Zellen ebenfalls erfaßt und mit Angaben aus der Literatur verglichen.

Bilder der Kernteilung im Pinealorgan wurden bereits in früheren Arbeiten beschrieben (Bargmann, 1943). Im allgemeinen sind nur sehr wenige Mitosen gesehen worden. Die Meinung über das Vorkommen bei verschiedenen Tierarten und die Häufigkeit solcher Kernteilungen war weitgehend uneinheitlich. Quay und Levine (1957) untersuchten erstmalig dieses Problem an Rattenepiphysen, indem sie die Mitosen mit Kolchizin arretierten. Quay und Renzoni (1966) versuchten einen 24-Stunden-Rhythmus der mitotischen Aktivität in der Epiphyse darzustellen. Ob es sich bei den Kernteilungsbildern um Mitosen der Pinealocyten handelt, konnten diese Autoren nicht nachweisen. Tapp und Blumfield (1970) weisen dagegen den von ihnen beschriebenen Mitosen bestimmte Zelltypen des Parenchyms zu.

MATERIAL UND METHODIK

Es wurden insgesamt 90 männliche, erwachsene Sprague-Dawley Ratten untersucht. Bei Anlieferung waren die Tiere 114 Tage alt. Während der Eingewöhnungszeit von 6 Wochen erhielten die Tiere (5/Käfig) Altromin Futter und Wasser ad libitum. Die Tiere wurden täglich einer künstlichen Beleuchtung von 7.⁰⁰ bis 19.⁰⁰ ausgesetzt (LD 12:12). Die Raumtemperatur betrug $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ und die Luftfeuchtigkeit konstant 50 %. Die Käfige wurden von ein und demselben Pfleger zweimal wöchentlich gereinigt, und zwar am Montag und Freitag.

Das Durchschnittsgewicht der Ratten betrug zur Zeit der Tötung $345,8 \pm 12\text{g}$.

Die Experimente wurden wie folgt durchgeführt: Nach Randomisierung wurden am 156. und 158. postnatalen Tag um 6.⁰⁰, 12.⁰⁰, 18.⁰⁰, 24.⁰⁰ und 6.⁰⁰ Uhr des darauffolgenden Tages jeweils 9 Tiere in Äthernarkose gewogen und dekapitiert. Nach Freipräparation der Schädelkalotte wurde das Gehirn entnommen und kurzzeitig in Carnoy-Lösung fixiert. Dieser Vorgang dauerte im allgemeinen nicht länger als 30 Minuten. Dann folgte das kubische Zurechtschneiden der betreffenden Hirnareale.

Es schloß sich eine 24-stündige Carnoy-Fixierung bei 4°C an. Nach Entwässerung wurde das Gewebe bei 62°C und 200 torr Vakuum 24 Stunden in Paraffin eingebettet. Vom Pinealorgan wurden $10\mu\text{m}$ dicke Serienschritte angefertigt und mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt.

Die optische Anlage zur Messung der Kernvolumina war wie folgt eingerichtet: Ein Mikroskop Ortholux II (Leitz) wurde mit einem Zeichentubus versehen. Die Messung wurde über eine Punktzählanlage (Kontron MOP AM 01), versehen mit einer transparenten Platte, durchgeführt, indem mittels einer Leuchtdiode die Kernränder der durch den Zeichentubus abgebildeten Zellen nachgefahren wurde. Von der Zählanlage wurden gleichzeitig Umfang und Fläche des umfahrenen Zellkerns registriert und ausgedruckt.

In ähnlicher Weise wurde bei der Volumenmessung des gesamten Organs vorgegangen. Mittels der oben beschriebenen Anlage wurden Umfang und Fläche des Pinealorgans an jedem 5. Serienschnitt, also alle $50\mu\text{m}$, gemessen. Aus diesen so gewonnenen Werten konnten Kugelschichten und Kugelkappen berechnet werden. Die einzelnen Volumina der Kugelkappen und -schichten eines jeden Organs konnten nun als Gesamtvolumen zusammengefaßt werden.

Zur Kerngrößenmessung wurden folgende Organgebiete ausgewählt: Für die Messung der Zellkerne im Rindenbereich wurden ausschließlich Kerne gemessen, die sich in der Mitte der sogenannten Polregion befanden. Für die Messung der Mark-Kerne wurden nur solche des Organzentrums herangezogen. Um die Anzahl der Messungen in überschaubaren Grenzen zu halten, wurde ein progressiver Mittelwert errechnet. Dieser wurde aus einer Zufallsstichprobe hinreichend großen Stichprobenumfanges bestimmt. Damit gilt als sicher, daß der progressive Mittelwert, in der vorliegenden Studie wurde er bei 105 Messungen pro Organ beobachtet, nur wenig vom wahren Mittelwert der Grundgesamtheit abweicht. Demnach wurden 15×7 Messungen pro Tier und Region vorgenommen. Mit den so gewonnenen Werten konnte das Volumen V aus Umfang U und Fläche F des Kernes nach der Formel

$$V = \frac{\frac{4}{9\pi} \left(U + \sqrt{\pi \cdot F} \right) F}{k} \quad (\text{Lange, 1974})$$

berechnet werden, wobei k die Gerätekonstante darstellt.

Es wurde schließlich für jedes Tier ein Kernvolumenmittel berechnet, und zwar je aus der gleichen Anzahl von Wiederholungen pro definierter Organregion.

Nach der oben genannten Formel wurden mittels Datenverarbeitung aus den gemessenen Flächen und Umfängen das Realvolumen eines jeden Kerns errechnet.

Bei der definierten Klassenbreite von $20 \mu\text{m}^3$ zeichnet sich bei 945 Wiederholungen pro Gruppe von 9 Tieren das Bild einer biologischen Verteilung ab, nämlich links verlagert und rechts schief (Abb.1). Aus dieser Verteilung läßt sich jedoch keine sachgerechte Varianzanalyse durchführen, da sowohl die Mittelwerte als auch die Standardabweichungen diesen Sachverhalt nicht ausreichend charakterisieren. Deshalb wurden die einzelnen Realvolumina logarithmisch transformiert. Abb.2 zeigt nun eine neue Verteilung bei einer Klassenbreite von $0,07 \mu \log \text{m}^3$.

Diese nun einer Normalverteilung ähnelnden Kurve beinhaltet alle Zellkerne eines Organgebietes. Im Gegensatz zur biologischen Verteilung sind jetzt Mittelwert, Modus und Median identisch. Standardabweichung, Mittelwert und Varianz beschreiben die Kerne ausreichend. Eine Streuungsanalyse ist jetzt durchführbar.

Absolute
Häufigkeit

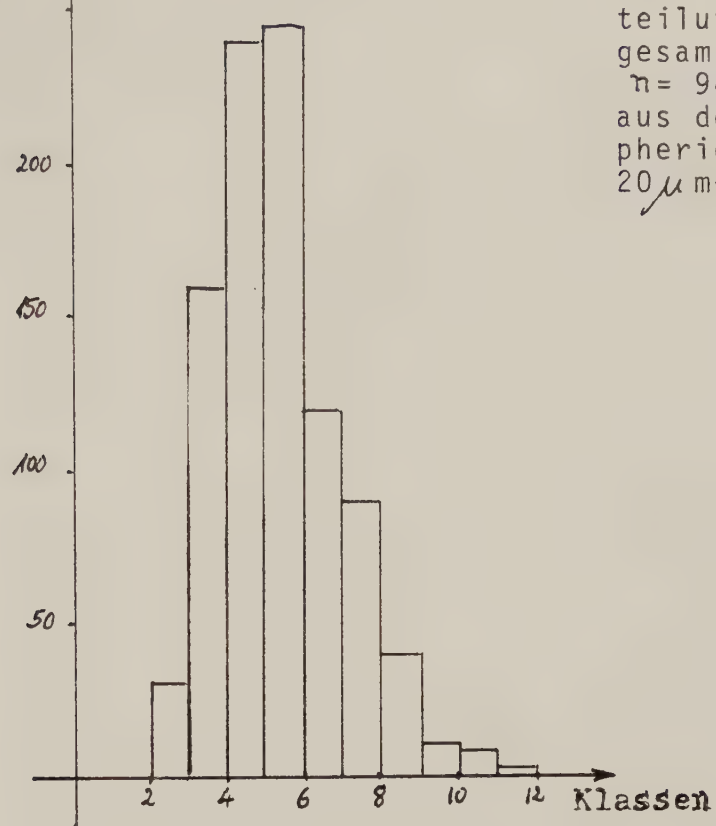


Abb. 1a
Biologische Ver-
teilung einer Grund-
gesamtheit von
 $n = 945$ Kernvolumina
aus der Organperi-
pherie; Klassenbreite
 $20 \mu m^3$

Absolute
Häufigkeit

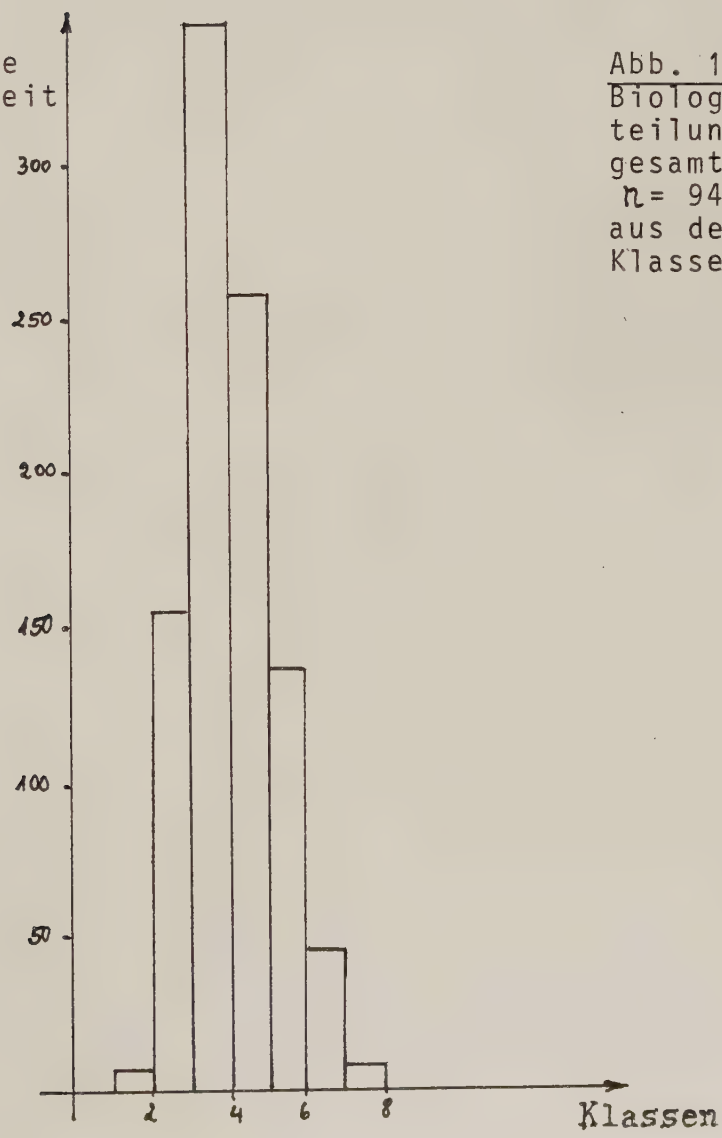


Abb. 1b
Biologische Ver-
teilung einer Grund-
gesamtheit von
 $n = 945$ Kernvolumina
aus dem Organzentrum;
Klassenbreite $20 \mu m^3$

Absolute
Häufigkeit

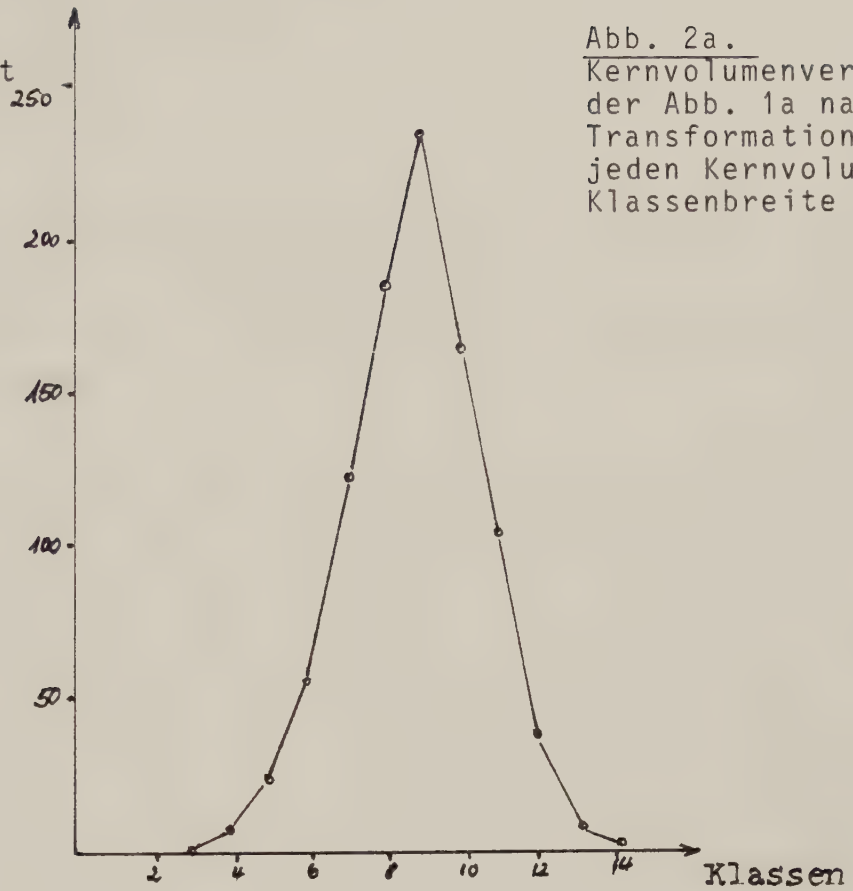


Abb. 2a.

Kernvolumenverteilung
der Abb. 1a nach Log-
Transformation eines
jeden Kernvolumens
Klassenbreite 0,07 log m

Absolute
Häufigkeit

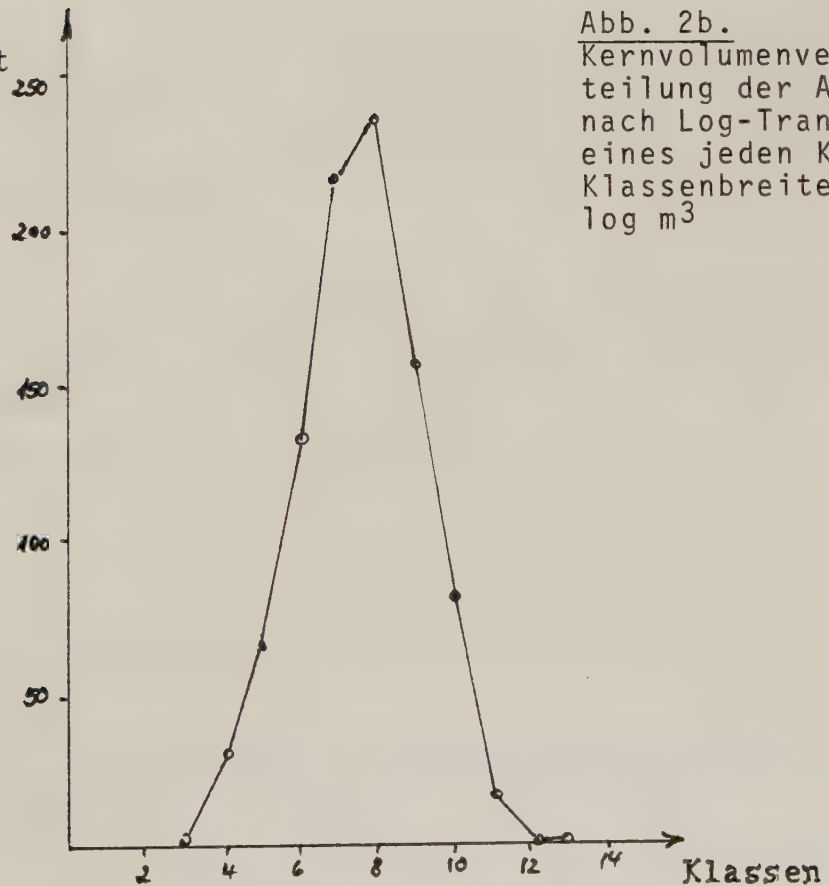


Abb. 2b.

Kernvolumenver-
teilung der Abb. 1b
nach Log-Transformation
eines jeden Kernvolumens
Klassenbreite 0,07
log m³

Gemäß der Versuchsplanung gehen die log-transformierten Werte in eine dreifache Varianzanalyse ein, deren resultierenden F-Werte mit entsprechenden F-Tabellen verglichen werden können.

Bei der durchgeführten Varianzanalyse wurden die Mittelwerte der Kernvolumina einer jeden Tiergruppe zu den fünf Tageszeiten und den zwei Tagen miteinander verglichen. Es existieren somit zwei klar definierte Variable: die Variablen A (=Tage) und B (= Zeiten). Beide sind miteinander verknüpft. Eine zufällige Variable C ist ein Maß für die Unterschiede zwischen den Tieren. Bei jeder Kombination zwischen Tage A und Zeiten B mußte ein anderes Tier verwendet werden, C stellt deshalb eine willkürliche, aber mit anderen Veränderlichen verknüpfte Variable dar.

Voraussetzung ist stets, daß die zufälligen Veränderlichen einer normalverteilten Grundgesamtheit entstammen und die Beobachtungswerte unabhängig voneinander gewonnen werden.

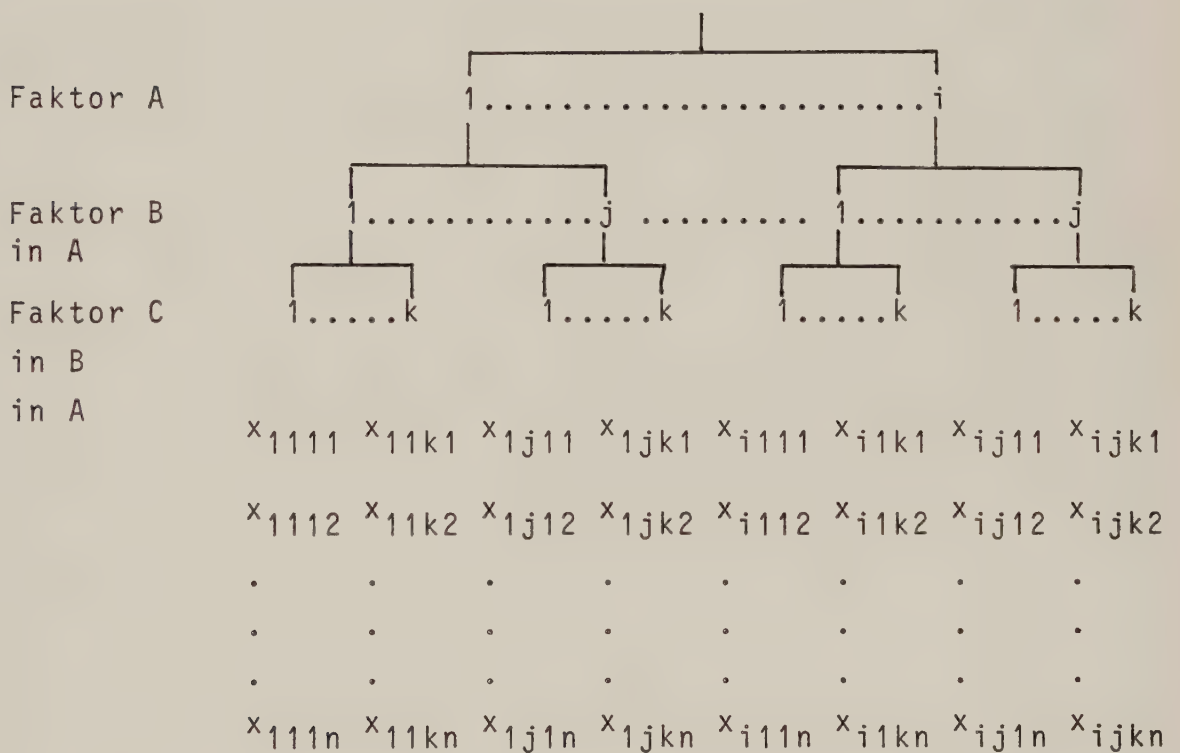
Da bei der Versuchsdurchführung immer eine gleiche Anzahl von Beobachtungen pro Unterklasse vorgenommen wurde, handelt es sich hierbei um eine orthogonale Versuchsplanung oder, in bezug auf die Besetzung der Klassen, eine balanzierte Versuchsplanung (Ahrens, 1968).

Wichtigste Konsequenzen einer orthogonalen Versuchsplanung sind:

1. Man kann eine beliebige Gruppe von Haupteffekten eines Faktors ohne Rücksicht auf eine Gruppe von Haupteffekten eines anderen Faktors schätzen.
2. Die Verteilung besitzt $a-1$ Freiheitsgrade, was die Grundvoraussetzung für die Anwendung des F-Testes ist.

Es wird also die Kernvolumenstreuung untersucht, indem zwei klar definierte und eine zufällige Variable in die Rechnung miteingehen. Man spricht deshalb von einer dreifachen hierarchischen Klassifikation.

Es werden i Stufen eines Faktors A und innerhalb jeder Stufe von A werden j Stufen (Unterklassen) des Faktors B betrachtet. Jede Stufe des Faktors B unterteilt sich noch einmal in k Stufen eines Faktors C. In jeder dieser Stufen von Faktor C werden n Meßwerte betrachtet. Diese allgemeine Darstellung läßt sich folgendermaßen skizzieren (AHRENS, 1968):



Es kommen insgesamt $N=ijkn$ Beobachtungswerte zusammen.

Daraus ergibt sich nun das folgende Arbeitsmodell für die dreifache Varianzanalyse:

Jedem Tier ist dabei eine Tag - Zeit - Verknüpfung zugeordnet, wobei C darin enthalten ist.

A = Tage $i = 1, 2$ (a = 2)
 B = Zeiten $j = 1, 2, 3, 4, 5$ (b = 5)
 C = Tiere $k = 1, \dots, 9$ (c = 9)
 Wiederholungen : $l = 1, \dots, 105$ (n = 105)

Zeiten	j	Tage		$\sum_{i=1}^2$
		Montag	Mittwoch	
6. ⁰⁰	1 ⋮ 9			
	$\bar{x}_{ij..}$	11..	21..	.1..
				$\bar{x}_{i..}$
12. ⁰⁰	1 ⋮ 9			
	$\bar{x}_{ij..}$	12..	22..	.2..
				$\bar{x}_{i..}$
18. ⁰⁰	1 ⋮ 9			
	$\bar{x}_{ij..}$	13..	23..	.3..
				$\bar{x}_{i..}$
24. ⁰⁰	1 ⋮ 9			
	$\bar{x}_{ij..}$	14..	24..	.4..
				$\bar{x}_{i..}$
6. ⁰⁰	1 ⋮ 9			
	$\bar{x}_{ij..}$	15..	25..	.5..
				$\bar{x}_{i..}$
	$\sum_{i=1}^5$	1...	2...	
		$\bar{x}_{.j..}$	$\bar{x}_{.j..}$	$\bar{x}_{...}$

Für das anstehende Problem kann somit folgende Modellgleichung für die dreifache Varianzanalyse erstellt werden (entwickelt nach IMMICH 1974), die für die 1 - te Beobachtung der k - ten Stufe des Faktors C, innerhalb der j - ten Stufe des Faktors B, innerhalb der i - ten Stufe des Faktors A gilt:

$$x_{ijkl} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_{k(ij)} + \alpha\beta_{ij} + \varepsilon_{ijkl}$$

mit $i = 1, 2$
 $j = 1, \dots, 5$
 $k = 1, \dots, 9$
 $l = 1, \dots, 105$

In dieser Formel bedeuten:

- x_{ijkl} = einen beliebigen Meßwert
- μ = den Mittelwert, also eine Konstante
- α_i = den Effekt der i - ten Stufe des Faktors α
- β_j = den Effekt der j - ten Stufe des Faktors β
- $\gamma_{k(ij)}$ = den Effekt der k - ten Stufe des Faktors γ
- $\alpha\beta_{ij}$ = den Effekt der Wechselwirkungen der i - ten Stufe des Faktors α mit der j - ten Stufe des Faktors β
- ε_{ijkl} = die Restvarianz, also die Summe aller zufälligen nicht zuschreibbaren Einflüsse auf den Versuch.

Für die Summe der Abweichungsquadrate SAQ folgt dann im einzelnen:

$$SAQ_{\text{Gesamt}} = SAQ_A + SAQ_B + SAQ_{AB} + SAQ_C + SAQ_{\text{REST}}$$

Die einzelnen Summanden werden aufgeschlüsselt:

$$SAQ_A = bcn \sum_{i=1}^2 (\bar{x}_{i...} - \bar{x}_{....})^2$$

$$= bcn \sum_{i=1}^2 \bar{x}_{i...}^2 - abc n \bar{x}_{....}^2$$

$$SAQ_B = acn \sum_{j=1}^5 (\bar{x}_{.j..} - \bar{x}_{....})^2$$

$$= acn \sum_{j=1}^5 \bar{x}_{.j..}^2 - abc n \bar{x}_{....}^2$$

$$SAQ_{AB} = cn \sum_{ij=1}^{10} (\bar{x}_{ij..} - \bar{x}_{i...} - \bar{x}_{.j..} \bar{x}_{....})^2$$

$$= cn \sum_{ij=1}^{10} \bar{x}_{ij..}^2 - bcn \sum_{i=1}^2 \bar{x}_{i...}^2$$

$$- acn \sum_{j=1}^5 \bar{x}_{.j..}^2 + abc n \bar{x}_{....}^2$$

$$SAQ_C = n \sum_{ijk=1}^{90} (\bar{x}_{ijk.} - \bar{x}_{ij..})^2$$

$$= n \sum_{ijk=1}^{90} \bar{x}_{ijk.}^2 - cn \sum_{ij=1}^{10} \bar{x}_{ij..}^2$$

$$SAQ_{\text{REST}} = \sum_{ijkl=1}^{9450} (\bar{x}_{ijkl} - \bar{x}_{ijk.})^2$$

$$= (n - 1) \sum_{ijk=1}^{90} s_{ijk}^2$$

Für die dreifache Varianzanalyse sieht eine ANOVA-Tabelle (=Analysis of variance) wie folgt aus (nach Ostle 1963):

Quelle der Variationen	Freiheitsgrade	SAQ	MAQ	F (-0,001)
A	(a-1)	SAQ_A	SAQ_A/FG_A	MAQ_A/MAQ_{Rest}
A_{B1}	(a-1)	$SAQ_{A(B1)}$	$SAQ_{A(B1)}/FG_A$	$MAQ_{A(B1)}/MAQ_{REST}$
A_{B2}	(a-1)	$SAQ_{A(B2)}$	$SAQ_{A(B2)}/FG_A$	$MAQ_{A(B2)}/MAQ_{REST}$
A_{B3}	(a-1)	$SAQ_{A(B3)}$	$SAQ_{A(B3)}/FG_A$	$MAQ_{A(B3)}/MAQ_{REST}$
A_{B4}	(a-1)	$SAQ_{A(B4)}$	$SAQ_{A(B4)}/FG_A$	$MAQ_{A(B4)}/MAQ_{REST}$
A_{B5}	(a-1)	$SAQ_{A(B5)}$	$SAQ_{A(B5)}/FG_A$	$MAQ_{A(B5)}/MAQ_{REST}$
B	(b-1)	SAQ_B	SAQ_B/FG_B	MAQ_B/MAQ_{Rest}
B_{A1}	(b-1)	$SAQ_{B(A1)}$	$SAQ_{B(A1)}/FG_B$	$MAQ_{B(A1)}/MAQ_{REST}$
B_{A2}	(b-1)	$SAQ_{B(A2)}$	$SAQ_{B(A2)}/FG_B$	$MAQ_{B(A2)}/MAQ_{REST}$
AB	(a-1)(b-1)	SAQ_{AB}	SAQ_{AB}/FG_{AB}	MAQ_{AB}/MAQ_{REST}
C	ab (c-1)	SAQ_C	SAQ_C/FG_C	MAQ_C/MAQ_{REST}
Wiederholg.	abc(n-1)	SAQ_{REST}	SAQ_{REST}/FG_{REST}	
Gesamt	abcn - 1	SAQ_{GESAMT}		

Die mittleren Abweichungsquadrate geben Schätzwerte für die jeweiligen Variablen wieder.

Aus diesen, der vorletzten Spalte der ANOVA - Tabelle und den Erwartungswerten für MAQ ($= E(MAQ)$) erhält man das Gleichungssystem:

$$MAQ_A = jkn\hat{\sigma}_a^2 + kn\hat{\sigma}_b^2 + n\hat{\sigma}_c^2 + \hat{\sigma}_e^2$$

$$MAQ_B = kn\hat{\sigma}_b^2 + n\hat{\sigma}_c^2 + \hat{\sigma}_e^2$$

$$MAQ_C = n\hat{\sigma}_c^2 + \hat{\sigma}_e^2$$

$$MAQ_{REST} = \hat{\sigma}_e^2$$

Die Auflösung dieser Gleichungen ergibt die Schätzung der Varianzkomponenten:

$$\hat{\sigma}_e^2 = MAQ_{REST}$$

$$\hat{\sigma}_c^2 = \frac{1}{n} (MAQ_C - MAQ_{REST})$$

$$\hat{\sigma}_b^2 = \frac{1}{kn} (MAQ_B - MAQ_C)$$

$$\hat{\sigma}_a^2 = \frac{1}{jkn} (MAQ_A - MAQ_B)$$



Aufgrund der Abhängigkeit zwischen den Beobachtungsgrößen innerhalb derselben Unterklassen erhält man folgende Intraklasskorrelationskoeffizienten $\hat{\rho}$ wenn man

$$\hat{\sigma}^2 = \hat{\sigma}_a^2 + \hat{\sigma}_b^2 + \hat{\sigma}_c^2 + \hat{\sigma}_e^2$$

zugrunde legt:

$$\hat{\rho}_1 = \frac{\hat{\sigma}_a^2 + \hat{\sigma}_b^2 + \hat{\sigma}_c^2}{\hat{\sigma}^2}$$

$$\hat{\rho}_2 = \frac{\hat{\sigma}_a^2 + \hat{\sigma}_b^2}{\hat{\sigma}^2}$$

$$\hat{\rho}_3 = \frac{\hat{\sigma}_e^2}{\hat{\sigma}^2}$$

Die Beiträge derjenigen Varianzkomponenten der Gesamtvariabilität $\hat{\sigma}^2$, die nicht durch Intraklasskorrelation erfaßt werden, sind als Prozentzahlen folgender Ausdrücke dargestellt worden:

$$\frac{\hat{\sigma}_c^2}{\hat{\sigma}^2}$$

$$\frac{\hat{\sigma}_b^2}{\hat{\sigma}^2}$$

$$\frac{\hat{\sigma}_a^2}{\hat{\sigma}^2}$$

Als weiterer Schritt erfolgt die Prüfung der statistischen Hypothesen über die Varianzkomponenten. Bei der Gültigkeit der Hypothesen

$$H_C : \sigma^2_C = 0$$

$$H_B : \sigma^2_b = 0$$

$$H_A : \sigma^2_a = 0$$

sind die zufälligen Veränderlichen

$$\frac{MAQ_C}{MAQ_{REST}}$$

$$\frac{MAQ_B}{MAQ_C}$$

$$\frac{MAQ_A}{MAQ_B}$$

F - verteilt mit den Freiheitsgraden

$$f_C \text{ und } f_{REST}$$

$$f_B \text{ und } f_C$$

$$f_A \text{ und } f_B$$

Bei der relativen Ungenauigkeit der Meßvorrichtung müssen Mittelwertabweichungen $< 15 \mu m^3$ als rein zufällig angesehen werden.

Bei einer Streuung von 0,011 (MAQ_{Rest}) im Zentrum bzw. 0,012 (MAQ_{Rest}) in der Peripherie sind die Mittelwerte $>15\mu m^3$ signifikant voneinander unterschieden. Das Signifikanzniveau wird auf 0,1 % festgelegt. Bei der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,001$ werden die Hypothesen angenommen, wenn die zufälligen Veränderungen kleiner als $F\alpha$ sind, und abgelehnt, wenn diese größer als $F\alpha$ sind.

Wird also die Hypothese angenommen, so ist bei den untersuchten Varianzkomponenten eine Abweichung als zufällig zu interpretieren. Dies bedeutet, daß die untersuchten Faktoren ohne Einfluß auf die Daten sind oder daß ein solcher Einfluß durch den Versuchsfehler MAQ_{Rest} überdeckt wird. Man spricht dann von einem homogenen Datenmaterial einer einzigen Grundgesamtheit ohne wesentlichen Informationsverlust. Wird die Hypothese abgelehnt, so ist ein Unterschied zwischen den Varianzkomponenten zumindest wahrscheinlich, die untersuchten Varianzkomponenten sind nicht mehr ohne Einfluß auf die Grundgesamtheit der Daten (GOTTSCHALK UND KAISER, 1976).

ERGEBNISSE

Am Pinealorgan der Ratte sind verschiedene Anteile zu erkennen, die zusammengefaßt den Pinealkomplex bilden.

Der distale Anteil wird durch die oberflächliche Zirbeldrüse, der Epiphysis cerebri, verkörpert.

Zwischen Commissura habenularum und Commissura posterior ist der proximale Anteil des Pinealkomplexes gelegen, die tiefe Zirbel. Sie ist verbunden mit dem III. Ventrikel. Tiefe und oberflächliche Zirbeldrüse werden durch den Stiel zum Pinealkomplex verbunden.

1. Volumen der oberflächlichen Epiphyse

Das Volumen des oberflächlichen Pinealorgans betrug im Mittel $0,461 \text{ mm}^3$. Die graphische Darstellung in einzelne Klassen zeigt das Bild einer biologischen Verteilung (Abbildung 3).

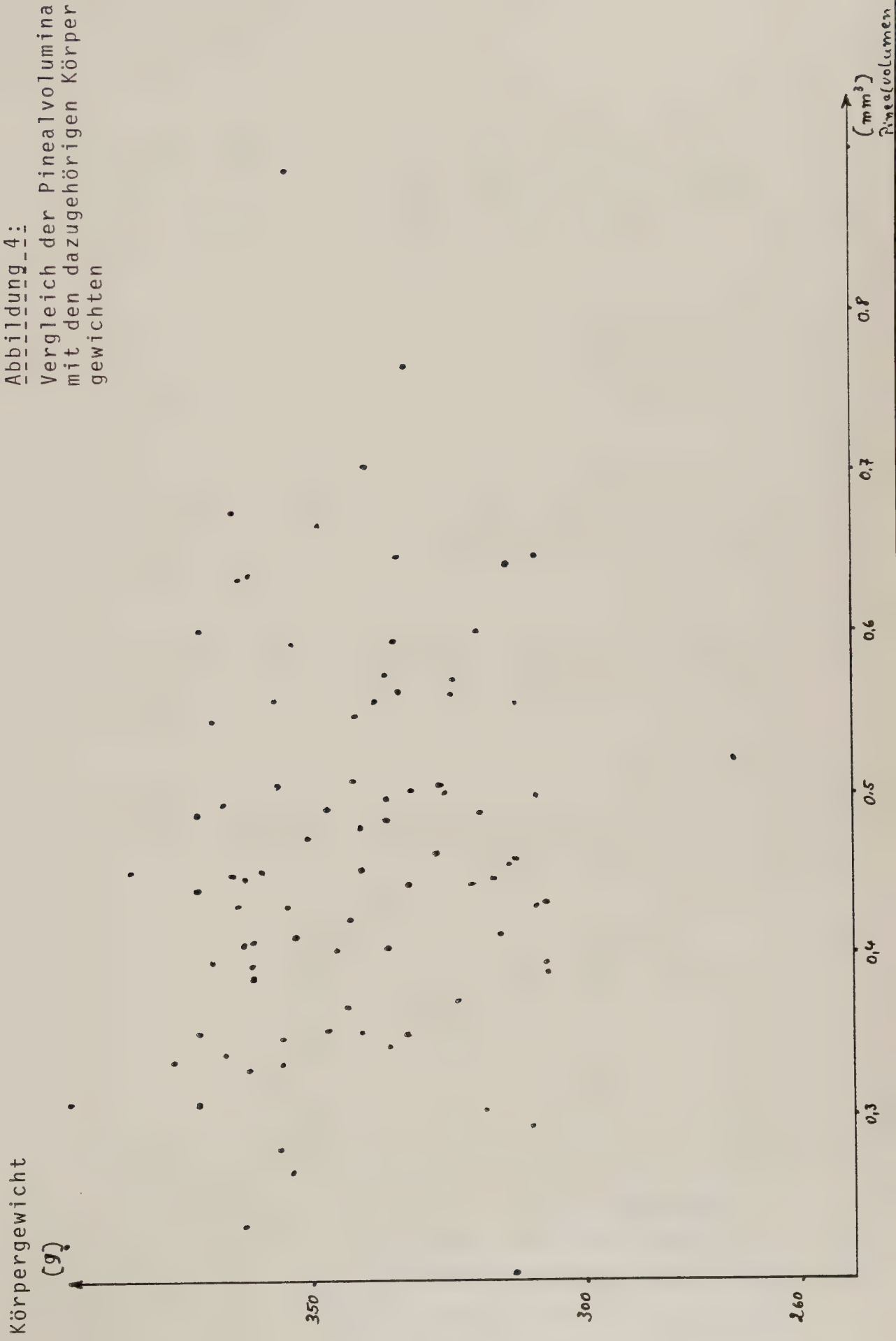
Werden nun die einzelnen Zirbelvolumina den jeweiligen dazugehörigen Körpergewichten der Tiere gegenübergestellt, ergibt sich eine wie in Abbildung 4 dargestellte Punktegraphik. Unterzieht man beide Beobachtungspaare, Epiphysenvolumen und Tiergewicht, dem Spearman-Rang-Test, so ergibt dies ein Korrelationskoeffizient von $R=0,295$. Da sich $\sum D^2$ innerhalb der errechneten Signifikanzschranken befindet, läßt sich R von Null nicht unterscheiden. Die untersuchten Veränderlichen sind somit nicht voneinander abhängig. Eine Korrelation, wie auch aus der Abbildung 4 zu ersehen ist, besteht zwischen Tiergewicht und Epiphysenvolumen nicht.

Abbildung 3:

Histogramm der Epiphysenvolumina - Klassenbreite 0,1 mm³



Abbildung 4:
Vergleich der Pinealvolumina
mit den dazugehörigen Körper-
gewichten



Werden die einzelnen Organvolumen zu den jeweiligen Versuchszeiten betrachtet und schließlich Tag A mit Tag B verglichen, sind folgende Beobachtungen zu machen:

- (a) Das Organvolumen ist während der Dauer eines Versuchstages nicht konstant. Geringe Schwankungen sind am Tage A zu erkennen, größere dagegen am Tage B.
- (b) An beiden Versuchstagen liegt das Minimum um 18.00 Uhr am Ende der Helligkeitsperiode. Während der Dunkelphase scheinen die Maxima eingenommen zu werden.

Die einzelnen Meßwerte sind aus Tabelle 1 zu entnehmen. Abbildung 5 zeigt die graphische Darstellung der Werte aus Tabelle 1.

Tabelle 1:

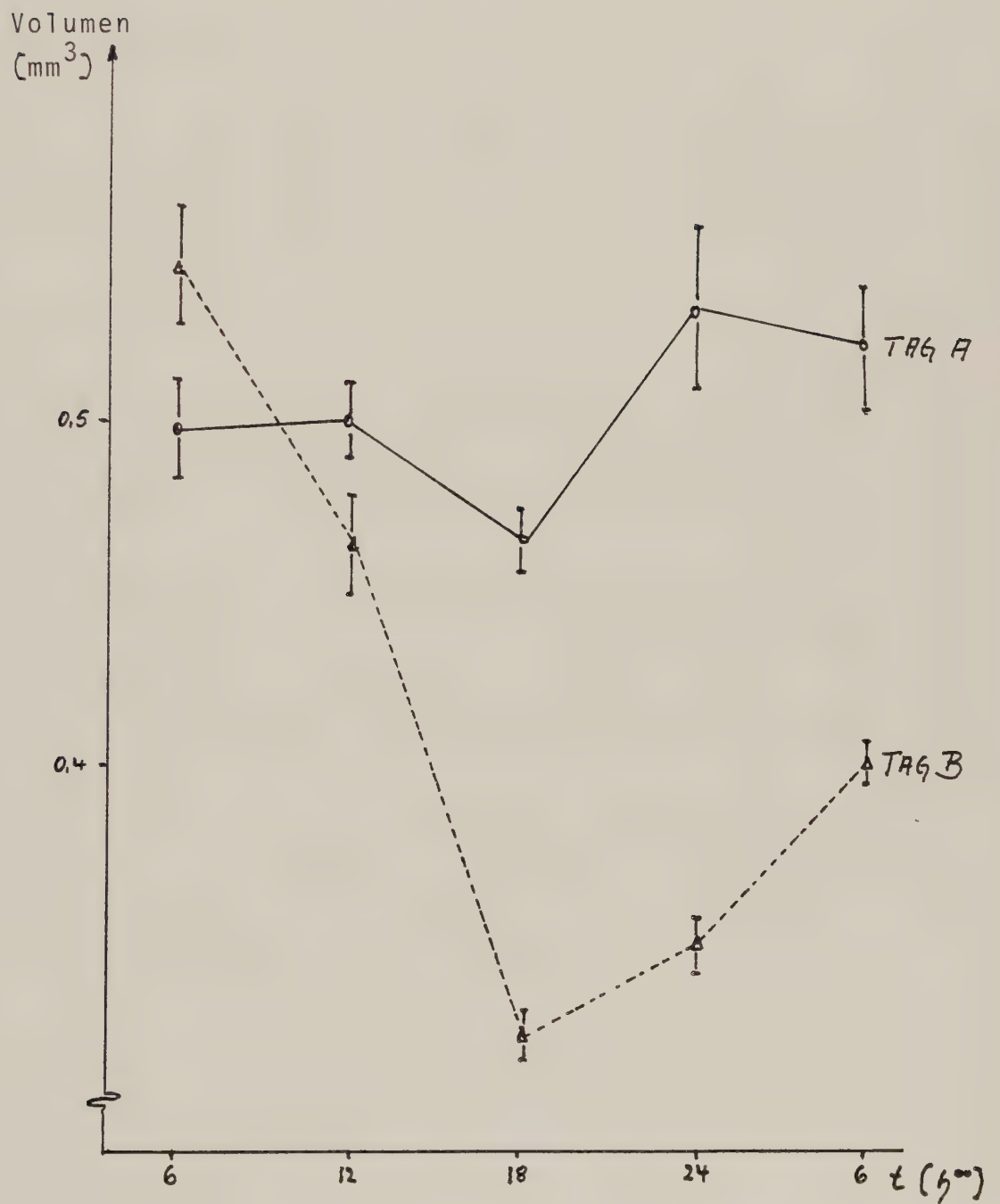
Circadiane Verteilung der Organvolumina in mm^3

Zeiten h ⁰⁰	Tage			
	Montag (A)		Mittwoch (B)	
	mm^3	s	mm^3	s
6	0,4981	0,0155	0,5473	0,0172
12	0,5028	0,0119	0,4670	0,0156
18	0,4658	0,0106	0,3234	0,0039
24	0,5365	0,0219	0,3493	0,0081
6	0,5237	0,0197	0,4012	0,0021

Um den Einfluß der Versuchszeit auf die Organgröße zu prüfen, wurde eine zweifache Varianzanalyse durchgeführt. "Tage A" und "Zeiten B" bildeten hierbei die variablen Größen. Bei der rechnerischen Durchführung wurde analog der im Abschnitt Material und Methodik beschriebenen Weise vorgegangen.

Abbildung 5:

Die Circadiane Rhythmik
des Epiphysenvolumens



Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit $\alpha = 0,05$ vorgegeben.

Die Überprüfung der Hypothesen zeigt folgende Ergebnisse:

(a) $F(99,95) < H_B$

Die Hypothese wird abgelehnt. Die Abweichung ist hochsignifikant. Ein Einfluß auf die Grundgesamtheit der Daten kann mit Sicherheit angenommen werden.

(b) $F(99,95) > H_A$

Die Hypothese wird angenommen. Ein Unterschied ist nicht festzustellen. Das Datenmaterial ist homogen im Rahmen der Grundgesamtheit.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

Das Datenmaterial der variablen Größe "Tage A" ist im Rahmen der Grundgesamtheit homogen. Es übt keinen Einfluß aus, zumindest wird dieser vom Versuchsfehler überdeckt.

Der Einfluß der variablen Größe "ZeitenB" ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Diese Varianzkomponente wirkt verändernd auf die Grundgesamtheit der Daten.

2. Acervuli

Die als Acervuli bezeichneten Konkreme im Pinealorgan wurden schon vielfach in der Literatur beschrieben.

Bei dem zur Verfügung stehenden Tiermaterial wurden insgesamt 98 Konkreme bei 69 von 90 Ratten gefunden.

Sie kamen innerhalb des Parenchyms, der Kapsel und des Piaüberzuges vor.

Eine Bevorzugung eines Organareals war nicht festzustellen.

3. Quergestreifte Muskulatur

In der vorliegenden Studie wurde quergestreifte Muskulatur in 19 Epiphysen beobachtet. Alles Muskelgewebe war im Bereich der Rinde gelegen, also nicht tiefer als 150 μ m von der Oberfläche des Organs entfernt.

Der topographischen Einteilung der Epiphyse wurden die Ausführungen von Diehl (1978) zugrundegelegt. Demnach wurde die Aufteilung des Organs in der Art vorgenommen, daß zur Längsachse (=Stiel-Pol) senkrecht zur Hirnoberfläche drei Abschnitte, ein rechter, mittlerer und linker, unterschieden wurden. Jeder dieser Abschnitte wurde schließlich noch unterteilt in eine Stielregion, einer dieser gegenüberliegenden Polregion, der Basis, die zum Mittelhirn weist, um dem Rostrum, die der Basis entgegengesetzten Seite.

Ein Zentrum konnte nur für den mittleren Abschnitt definiert werden.

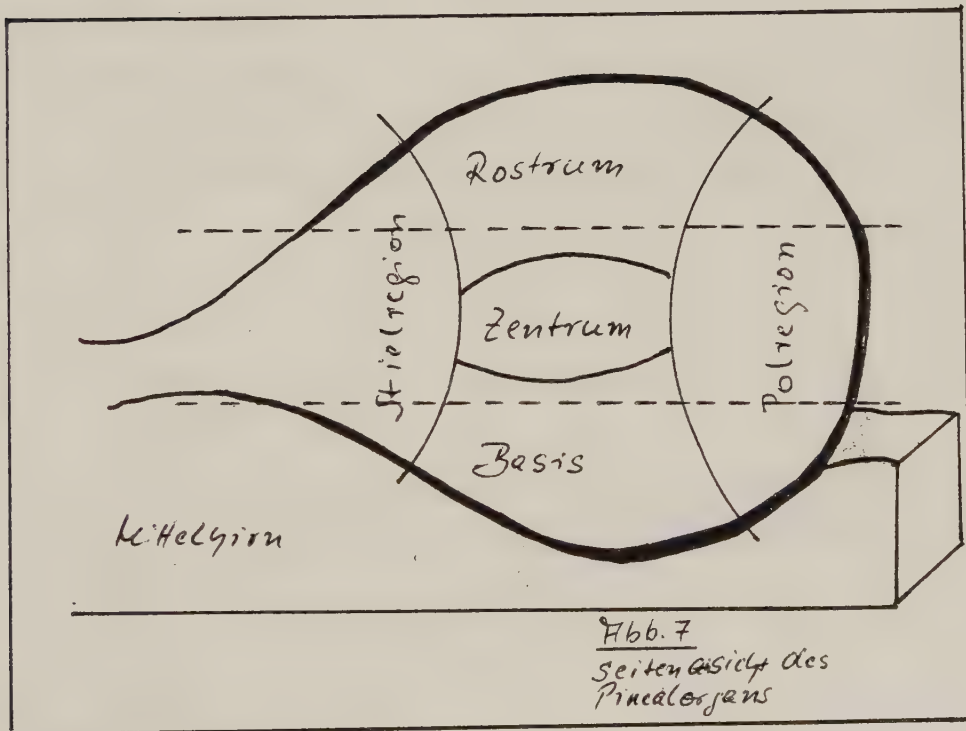
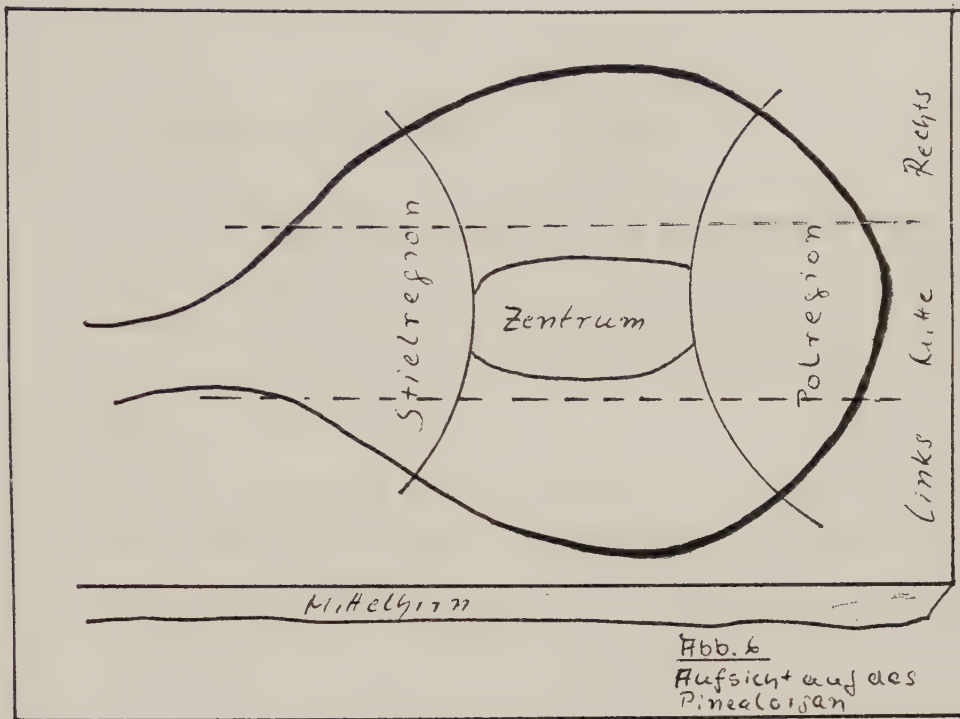
Die einzelnen Unterteilungsschnitte gehen aus Abbildung 6 und Abbildung 7 hervor. Das zahlenmäßige Vorkommen der Muskelgewebe in den einzelnen Organregionen ist aus Tabelle 2 zu entnehmen.

Es zeigt sich, daß mit 47,36 % die Stielregion am häufigsten betroffen ist. Zu annähernd gleichen Teilen sind Basis, Pol und Rostrum besetzt.

Tabelle 2:

Lokalisation und Häufigkeit der quergestreiften Muskulatur in der Epiphysis cerebri

	Stiel	Basis	Pol	Rostrum	Zentrum	Gesamt
Rechts	4	1	2	1	-	8
Mitte	1	1	1	1	-	4
Links	4	2	-	1	-	7
Gesamt	9	4	3	3	-	19



4. Lymphozytenähnliche Zellhaufen

Bei den 90 untersuchten Tieren wurden insgesamt 36 Epiphysen (40 %) mit sogenannten Lymphozytenhaufen beobachtet. In 23 dieser Lymphozytenähnlichen Zellnestern wurden mindestens eine Mitose gefunden.

Die Zellhaufen waren kugelförmig. Ihr Durchmesser lag zwischen 50 und 150 μm . Form, Gestalt und Zusammensetzung dieser Gebilde erinnern an die von Lewis et al (1963) beschriebenen Teratome des Pinealorgans bei Menschen.

Die sogenannten Lymphozytenhaufen lagen, mit Ausnahme von 3 Fällen, in denen sie sich in der Organmitte befanden, nicht tiefer als 300 μm unter der Kapsel.

Ihre räumliche Verteilung innerhalb des Corpus pineale nach dem für die quergestreifte Muskulatur aufgestellten Schema, geht aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3:-

Verteilung der Lymphozytenhaufen in der Epiphysis cerebri

	Stiel	Basis	Pol	Rostrum	Zentrum	Gesamt
Rechts	-	2	3	6	-	11
Mitte	1	4	2	8	3	18
Links	2	-	1	4	-	7
Gesamt	3	6	6	18	3	36

Das Rostrum ist mit 50 % aller Vorkommen deutlich bevorzugt. Der mittlere Teil davon liegt mit 44,4 % zahlenmäßig an der Spitze. Allgemein ist der mittlere Bereich des Organs mit 50 % häufiger von diesem Phänomen betroffen als der rechte (30,6 %) und dieser wiederum häufiger als der linke (19,4 %) Abschnitt.

5. Ganglienzellen

Die Zahl der in der Epiphyse gelegenen Ganglienzellen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Im allgemeinen ist ihr Vorkommen jedoch relativ selten (Bargmann, 1943).

In dieser Studie wurden in 23 Epiphysen 26 Ganglienzellen gezählt. Die Zellen konnten in der Regel über drei Schnitte hinweg verfolgt werden. Die den Ganglienzellen als zugehörig erkannten Kerne unterscheiden sich von denen der Pinealzellen durch ihr größeres Volumen, besonders aber durch den wesentlich größeren Nucleolus.

Eine bestimmte Lokalisation wurde von diesen Zellen nicht bevorzugt.

6. Karyometrie

a. Rinde

Die Mittelwerte der Realvolumina von Pinealzellkernen der Rindenregion sind aus Tabelle 4 zu ersehen. In Tabelle 5 sind diese Werte nach logarithmischer Transformation zusammengestellt.

In Abbildung 8 wird die graphische Darstellung der logarithmisch transformierten Werte wiedergegeben.

Tabelle 4:

Mittelwerte und Standardabweichungen der Realvolumina der Pinealkerne aus dem Rindenbereich der Epiphysis cerebri in μm^3

Stunde	Tag A		Tag B	
	μm^3	s	μm^3	s
6. ⁰⁰	105,92	7,06	110,22	15,07
12. ⁰⁰	116,04	11,61	104,46	6,34
18. ⁰⁰	108,85	6,83	80,74	8,58
24. ⁰⁰	104,27	9,40	82,94	5,68
6. ⁰⁰	119,50	11,15	84,03	4,91

Tabelle 5:

Logarithmische Transformation der Werte aus Tabelle
.4. und deren Standardabweichungen

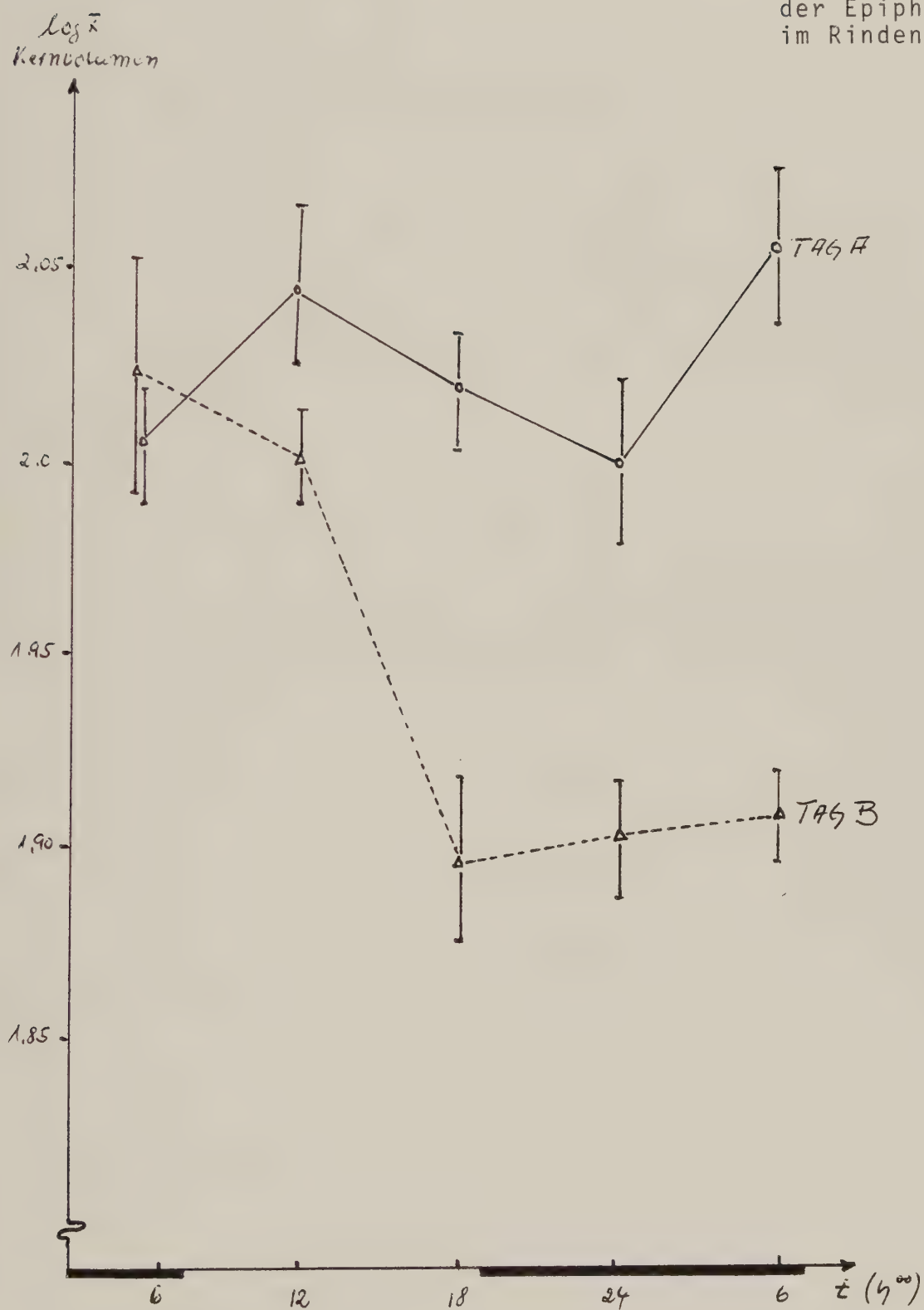
Stunde	Tag A		Tag B	
	$\log (\mu\text{m}^3)$	s	$\log (\mu\text{m}^3)$	s
6. ⁰⁰	2,006	0,029	2,025	0,062
12. ⁰⁰	2,048	0,044	2,004	0,024
18. ⁰⁰	2,020	0,028	1,899	0,052
24. ⁰⁰	2,000	0,039	1,905	0,030
6. ⁰⁰	2,059	0,041	1,910	0,026

Am Tag A besitzen die Kernvolumina zwei nicht signifikant voneinander unterschiedene Maxima um 12 Uhr und um 6 Uhr des darauf folgenden Tages. Zwei ebenfalls nicht signifikant unterschiedene Minima sind um 6 Uhr zu Beginn des Tages A und um 24 Uhr zu erkennen. Das Kernvolumen für 18 Uhr liegt im Bereich des Mittelwertes $110,92\mu\text{m}^3$ für Tag A. Gemäß des in dem Abschnitt der statistischen Beschreibung geforderten Signifikanzbereiches von $15\mu\text{m}^3$ sind lediglich die Werte um 24 Uhr als Minimum und der 6 Uhr - Wert zu Ende des Tages A als Maximum signifikant unterschieden.

Tag B beginnt mit einem Maximumwert um 6 Uhr, der dem Mittelwert von Tag A entspricht. Ein weiteres Maximum existiert nicht. Vielmehr fallen die Volumenwerte nach dem vom 6 Uhr - Wert nicht signifikant unterschiedenen 12 Uhr - Wert steil ab mit einem Minimum um 18 Uhr. Der darauf folgende leichte Anstieg um 24 Uhr und 6 Uhr ist vom 18 Uhr -

Abbildung 8:

Mittleres Kernvolumen
der Epiphysis cerebri
im Rindenbereich



Wert nicht signifikant unterschieden. Der Tagesmittelwert beträgt $92,48 \mu\text{m}^3$.

Somit existieren am Tag B ebenfalls nur ein Maximum und ein Minimum, die allerdings zeitlich nicht mit denen von Tag A übereinstimmen. Zudem liegen alle Werte von Tag B unter denen von Tag A. Eine Ähnlichkeit beider Kurven ist nicht zu beobachten.

Varianzanalytische Ergebnisse

Nach Berechnung der mittleren Abweichungsquadrate und dem Erwartungswert für MAQ stellen sich die Werte der Varianzkomponenten wie folgt dar:

$$\hat{\sigma}_e^2 = 0,0125$$

$$\hat{\sigma}_c^2 = 0,000454$$

$$\hat{\sigma}_b^2 = 0,002138$$

$$\hat{\sigma}_a^2 = 0,002765$$

Bei einer Gesamtvariabilität von

$$\hat{\sigma}^2 = 0,017902$$

werden folgende Koeffizienten ξ innerhalb der einzelnen Klassen gefunden

$$\xi_1 = 0,302$$

$$\xi_2 = 0,276$$

$$\xi_3 = 0,698$$

Die Beiträge der Varianzkomponenten an der Gesamtvariabilität, die nicht durch die Intraklasskorrelationskoeffizienten ausgedrückt werden, betragen

$$\frac{\hat{\sigma}_c^2}{\hat{\sigma}^2} = 0,006 \%$$

$$\frac{\hat{\sigma}_b^2}{\hat{\sigma}^2} = 0,030 \%$$

$$\frac{\hat{\sigma}_a^2}{\hat{\sigma}^2} = 0,039 \%$$

Die Überprüfung der Hypothesen zeigt folgende Ergebnisse:

(a) $F(99,9) < H_A$

Die Hypothese wird abgelehnt. Die Abweichung ist hochsignifikant. Ein Einfluß auf die Grundgesamtheit der Daten kann mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

(b) $F(99,9) < H_B$

Die Hypothese wird abgelehnt. Wegen des Signifikanzbereichs ist die Abweichung als hochsignifikant anzusehen. Der Einfluß auf die Grundgesamtheit der Daten kann mit Sicherheit angenommen werden.

(c) $H_C < F(99,9)$

Die Hypothese wird angenommen. Ein Unterschied ist nicht festzustellen. Das Datenmaterial ist homogen im Rahmen der Grundgesamtheit.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

Der Einfluß der variablen Größe "Tage A" ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Diese Varianzkomponente wirkt verändernd auf die Grundgesamtheit der Daten.

Ebenfalls kann der Einfluß der Größe "Zeiten B" auf die Grundgesamtheit aller Werte als sicher gelten. Dagegen ist das Datenmaterial "Tiere C" im Rahmen der Grundgesamtheit homogen. Es übt keinen Einfluß aus, zumindest wird dieser vom Versuchsfehler MAQ-Rest überdeckt.

b. Mark

Die aus dem zentralen Gebiet der Epiphyse gewonnenen Mittelwerte sind aus Tabelle 6 zu ersehen. Aus Tabelle 7 geht die logarithmische Transformation dieser Werte hervor. Abbildung 9 zeigt die graphische Darstellung der logarithmisch transformierten Werte.

Tabelle 6:

Mittelwert und Standardabweichungen der Realvolumina der Pinealkerne aus dem Markbereich der Epiphysis cerebri in μm^3

Stunde	Tag A		Tag B	
	μm^3	s	μm^3	s
6. ⁰⁰	86,43	4,32	81,81	7,66
12. ⁰⁰	80,01	5,66	81,79	7,15
18. ⁰⁰	83,54	6,86	67,11	4,41
24. ⁰⁰	82,55	7,54	67,06	3,66
6. ⁰⁰	85,22	4,15	70,39	4,19

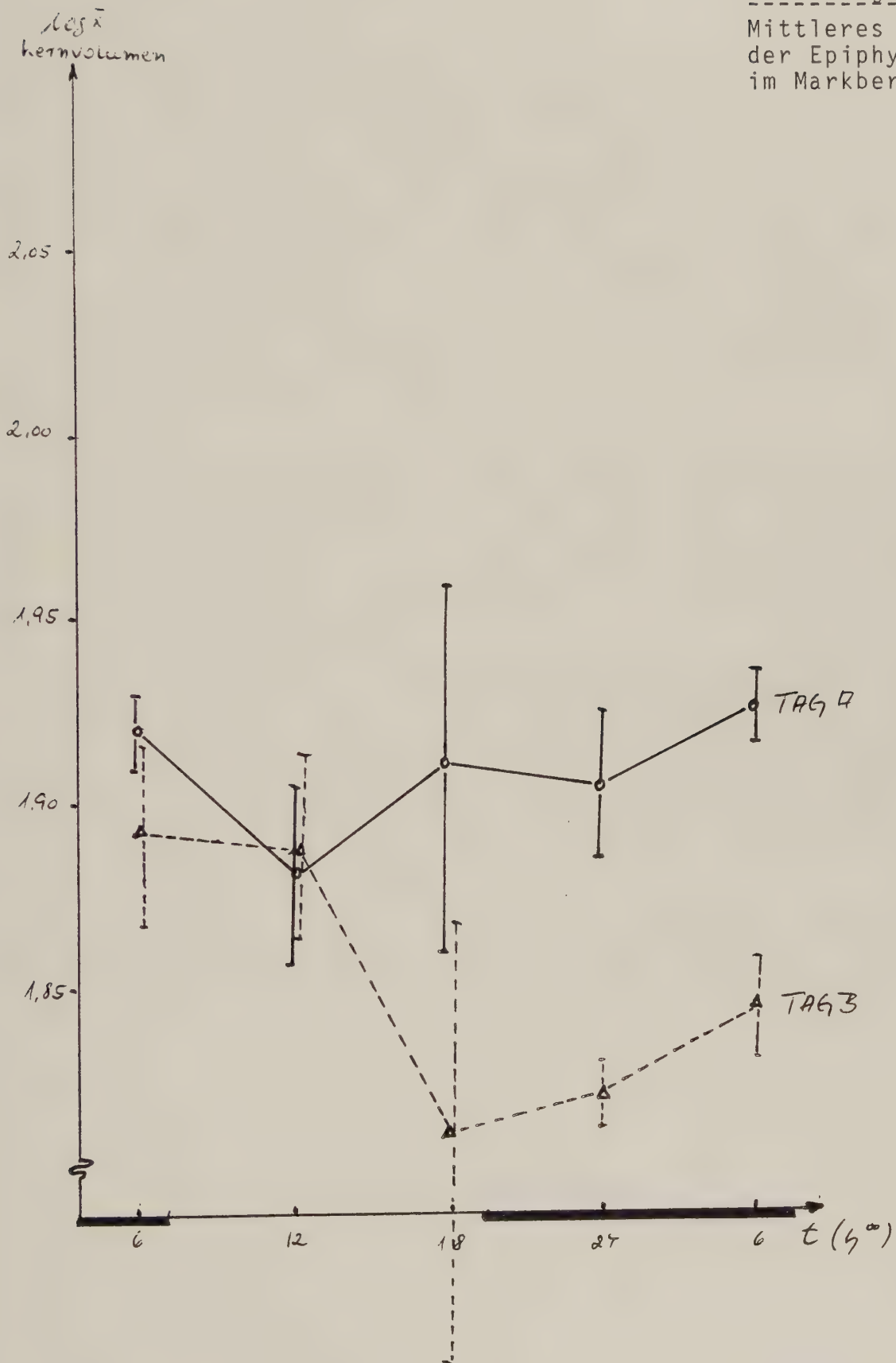
Tabelle 7:

Logarithmische Transformation der Werte aus Tabelle 6 und deren Standardabweichungen

Stunde	Tag A		Tag B	
	$\log (\mu\text{m}^3)$	s	$\log (\mu\text{m}^3)$	s
6. ⁰⁰	1,921	0,022	1,893	0,050
12. ⁰⁰	1,882	0,053	1,890	0,049
18. ⁰⁰	1,913	0,102	1,811	0,174
24. ⁰⁰	1,905	0,044	1,821	0,022
6. ⁰⁰	1,927	0,020	1,848	0,259

Abbildung 9:

Mittleres Kernvolumen
der Epiphysis cerebri
im Markbereich



Tag A hat seinen höchsten Wert um 6 Uhr, seinen niedrigsten um 12 Uhr. Beide Werte sind aber nicht signifikant voneinander unterschieden. Die Werte um 18, 24 und 6 Uhr bewegen sich um den Mittelwert von $83,55 \mu\text{m}^3$ dieses Tages. Sie haben untereinander und zu den beiden Extremwerten keinen signifikanten Unterschied. Somit werden alle Werte um den Mittelwert gefunden. Ein wirkliches Maximum oder Minimum existiert nicht.

Am Tag B bilden die nicht wesentlich voneinander abweichenden Werte um 6 Uhr und 12 Uhr das Maximum. Nach einem steilen Abfall bilden die wiederum wenig voneinander unterschiedenen Werte um 18 Uhr und 24 Uhr das Minimum.

Maximum und Minimum liegen im Grenzbereich der Signifikanz. Der am Ende des Tages B gemessene 6 Uhr-Wert zeigt eine vom 24 Uhr-Wert ansteigende Tendenz, hat aber keine signifikante Unterschiede zu Maximum und Minimum und ist in der Nähe des Tagesmittelwertes von $73,63 \mu\text{m}^3$ zu finden.

Auch im Markbereich liegen die Werte wie im Rindenbereich am Tag B unter denen des Tages A.

Varianzanalytische Ergebnisse

Nach Berechnung der mittleren Abweichungsquadrate und dem Erwartungswert für MAQ stellen sich die Werte der Varianzkomponenten wie folgt dar:

$$\hat{\sigma}_e^2 = 0,01146$$

$$\hat{\sigma}_c^2 = 0,00065$$

$$\hat{\sigma}_b^2 = 0,00087$$

$$\hat{\sigma}_a^2 = 0,00138$$

Bei einer Gesamtvariabilität von

$$\sigma^2 = 0,01437$$

werden folgende Koeffizienten $\hat{\xi}$ innerhalb der einzelnen Klassen gefunden:

$$\hat{\xi}_1 = 0,203$$

$$\hat{\xi}_2 = 0,157$$

$$\hat{\xi}_3 = 0,797$$

Die Beiträge der Varianzkomponenten an der Gesamtvariabilität, die nicht durch die Intraklasskorrelationskoeffizienten ausgedrückt werden, betragen:

$$\frac{\hat{\sigma}_c^2}{\hat{\sigma}^2} = 0,011 \%$$

$$\frac{\hat{\sigma}_b^2}{\hat{\sigma}^2} = 0,015 \%$$

$$\frac{\hat{\sigma}_a^2}{\hat{\sigma}^2} = 0,024 \%$$

Die Überprüfung der Hypothesen zeigen folgende Ergebnisse:

$$(a) \quad F_{(95)} < H_A < F_{(99)}$$

Die Hypothese wird abgelehnt. Wegen des definierten Sicherheitsbereichs ist eine Abweichung zumindest wahrscheinlich. Ein Einfluß auf die Grundgesamtheit wird angenommen.

$$(b) \quad F_{(99)} < H_B < F_{(99,9)}$$

Die Hypothese wird abgelehnt. Wegen des Signifikanzbereiches ist die Abweichung als signifikant anzusehen. Der Einfluß auf die Grundgesamtheit wird als sicher angesehen.

$$(c) \quad F_{(99,9)} > H_C$$

Die Hypothese wird angenommen. Ein Unterschied ist nicht festzustellen. Das Datenmaterial ist homogen im Rahmen der Grundgesamtheit.

Zusammenfassend kann gefolgert werden:

Der Einfluß der variablen Größe "Tage A" ist wahrscheinlich. Diese Varianzkomponente ist sicher nicht mehr ohne Bedeutung für die Grundgesamtheit.

Der Einfluß der während des Experimentes definierten "Zeiten B" ist als sicher zu erklären. Die Bedeutung dieses Faktors auf die Grundgesamtheit aller Daten ist gesichert.

Dagegen übt das Datenmaterial "Tiere C" keinen Einfluß auf die Grundgesamtheit aus; zumindest wird dieser durch den Versuchsfehler MAQ_{REST} überdeckt.

7. Mitosen

a. Kernteilungen an den einzelnen Versuchstagen

Bei einem Untersuchungsgut von 90 Tieren wurden 88 mit Mitosen in der Epiphysis cerebri oder in deren Hülle gefunden. Im Mittel waren pro Tier 23,3 Kernteilungsfiguren zu finden.

Bei der örtlichen Einteilung wurde so vorgegangen, daß die das Organ umschließende Hülle gesondert betrachtet worden ist. Dieser Kapselregion schließt sich der äußere Rindenbereich von $120\mu\text{m}$ Dicke an. Die Innere Rinde von ebenfalls $120\mu\text{m}$ Breite umschließt das Zentrum. Der Stiel des Organs wurde als gesonderte Region betrachtet. Um möglicherweise eine für die Parenchymzellen relevantere Zahlenangabe zu erreichen, wurde in Tabelle 10 die Zahl der Kapselmitosen von der Gesamtzahl der Kernteilungsfiguren abgezogen.

In Tabelle 11 werden zusammenfassend die Durchschnittswerte aus Tabelle 10 genannt. Abbildung 10 gibt die graphische Darstellung der Tabelle 10 wieder. Es werden die Mittelwerte eines jeden Versuchszeitpunktes dargestellt.

Die Interpretation dieser Kurven sowie die Errechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Varianz lassen folgende Schlüsse zu:

(a) Tag A:

Die Mittelwerte für die Kapselmitosen zu den Zeiten 6, 12, 18 und 24 Uhr

Tabelle 10:

Verteilung der Mitosen auf die verschiedenen Organregionen, bezogen auf die Zeit

	Kapsel		äußere Rinde		innere Ri.		Zentrum		Stiel		Gesamt		Ges. ./.. Kaps.	
	x	$\bar{x}$	x	$\bar{x}$	x	$\bar{x}$	x	$\bar{x}$	x	$\bar{x}$	x	$\bar{x}$	x	$\bar{x}$
Tag A														
6 ⁰⁰	11	1,38	63	7,88	43	5,38	10	1,25	8	1	136	17	125	15,63
12 ⁰⁰	15	1,88	77	9,63	31	3,88	10	1,25	5	0,63	138	17,25	123	15,38
18 ⁰⁰	15	1,88	75	9,38	32	4	16	2	3	0,38	141	17,63	126	15,75
24 ⁰⁰	20	2,5	93	11,63	79	9,88	39	4,88	1	0,13	232	29	212	26,5
6 ⁰⁰	36	4,5	84	10,5	51	6,38	41	5,13	5	0,63	217	27,13	181	22
	97		392		236		116		22		864		767	
Tag B														
6 ⁰⁰	33	3,3	152	15,2	117	11,7	50	5,0	4	0,4	356	35,6	323	32,3
12 ⁰⁰	15	1,6	118	13,1	54	6	18	2,0	1	0,1	206	22,8	191	21,2
18 ⁰⁰	21	2,1	98	9,8	46	4,6	22	2,2	3	0,3	190	19,0	169	16,9
24 ⁰⁰	18	2	91	10,1	31	3,4	6	0,6	1	0,1	147	16,3	129	14,3
6 ⁰⁰	45	4,5	140	14,0	68	6,8	32	3,2	6	0,6	291	29,1	246	24,6
	132		599		316		128		15		1190		1058	

Tabelle 11:

Summations- und Mittelwerte
aus Tabelle 10

	Kapsel	äußere Rinde	innere Rinde	Zentrum	Stiel	Gesamt	Ges. ./ . Kaps.
Menge aller Mitosen	229	991	552	244	37	2054	1825
Mittelwerte Tag A	19,4	78,4	47,2	23,2	4,4	172,8	153,4
Mittelwerte Tag B	26,4	119,8	63,2	25,6	3	238,0	211,6
Gesamt-Mittelwert Tag A + B	114,5	495,5	276	122	18,5	1027	912,5
Durchschnitt pro Std.	22,9	99,1	55,2	24,4	3,7	205,4	182,5
Durchschnitt pro Tier	2,6	11,26	6,27	2,77	0,42	23,34	20,74

sind nicht signifikant unterschieden. Dagegen weicht der 6 Uhr-Wert des darauffolgenden Tages von dem vorigen signifikant ab. Das Minimum dieser Kurve liegt am 6 Uhr Wert zu Beginn des Versuchstages. Ihr Maximum besitzt sie am Ende des Versuchstages um 6 Uhr.

Die zwei Extremwerte im äußeren Rindenbereich sind als Minimum um 18 Uhr und als Maximum um 24 Uhr zu finden. Die Werte um 6, 12 und 18 Uhr haben keine signifikante Verschiedenheit untereinander. Sie haben jedoch einen signifikanten Unterschied zum 24 Uhr-Wert und liegen im Grenzbereich der Signifikanz um 6 Uhr am Ende des Versuchstages. Die Werte um 24 Uhr und 6 Uhr zu Ende des Tages A sind wiederum untereinander nicht signifikant unterschieden.

Im Bereich der Inneren Rinde werden die Extremwerte als Minimum zum 12 Uhr-Wert und als Maximum zum 24 Uhr-Wert gefunden. Die Signifikanzunterschiede bestehen in gleicher Weise wie im Gebiet der äußeren Rinde.

Im Zentrum zeigt der Kurvenverlauf während des gesamten Versuchstages einen kontinuierlichen Anstieg. Das Minimum ist in gleicher Weise am 6 Uhr- wie am 12 Uhr-Wert zu finden. Die Kurve hat ihr Maximum zum 6 Uhr-Wert am Ende des Versuchstages. Lediglich Minimum und Maximum sind signifikant unterschieden.

Die Mitosen im Stiel des Organs lassen sich wegen ihrer geringen Anzahl statistisch nicht auswerten.

Da die Kapsel kein organspezifisches Gewebe darstellt, wird diese bei der Betrachtung der Gesamtheit der Mitosen nicht berücksichtigt.

Nachdem sich die Werte auf einem gleichbleibenden Niveau, welches auch als Minimum anzusehen ist, um 6, 12 und 18 Uhr halten, erfolgt ein steiler Anstieg der Mitoserate um 24 Uhr. Der Unterschied ist hochsignifikant. Anschließend fallen die Werte wieder ab, erreichen aber nicht den Ausgangspunkt. Der Wert um 6 Uhr zu Ende des Versuchstages ist sowohl zum 24 Uhr-Wert als auch zu den Minima hin signifikant unterschieden.

(b) Tag B:

Jeweils um 6 Uhr besitzt das Kapselgewebe Maximalwerte, wobei der Wert am Ende größer, jedoch nicht signifikant verschieden vom Wert am Anfang des Versuchstages ist. Das Minimum um 12 Uhr ist nur vom Maximum am Ende des Versuchstages signifikant unterschieden.

Die Kurve der Rindenmitosen fällt vom 6 Uhr-Wert zu Beginn des Tages ab, bis sie um 18 Uhr ihr Minimum erreicht. Anschließend erfolgt wieder ein langsamer Anstieg bis der 6 Uhr-Wert am Ende des Tages jenen zu Beginn des Tages erreicht hat und somit einen zweiten Maximalwert bildet. Die Maxima sind von dem Minimum signifikant unterschieden.

Die Kernteilungskurve der Inneren Rinde zeigt einen langsamen Abfall von ihrem höchsten Wert zu Beginn des Tages um 6 Uhr. Das Minimum wird um 24 Uhr gefunden. Es erfolgt ein leichter Anstieg zum 6 Uhr-Wert hin, derjenige zu Beginn des Tages wird aber nicht erreicht. Signifikante Unterschiede sind nur zwischen dem Maximum zu Beginn des Untersuchungstages und dem Minimum zu erkennen.

Das Zentrum beginnt ebenfalls mit einem Maximalwert und besitzt wie die Innere Rinde das Minimum zum 24 Uhr-Wert. Auch die Signifikanzunterschiede bestehen in gleicher Weise.

Wegen der ungenügenden Anzahl von Einzelwerten wird die Stielregion auch am Tage B nicht in die statistischen Betrachtungen mit einbezogen.

Die Gesamtbetrachtung aller Mitosen ergibt nun folgendes Bild:

Der Tag beginnt mit einem Maximum, welches dasjenige des Tages A noch übertrifft. Es folgt ein steiler und kontinuierlicher Abfall, bis das Minimum um 24 Uhr erreicht wird, welches noch niedriger als dasjenige des Tages A liegt. Schließlich erfolgt wieder ein steiler Anstieg zum 6 Uhr-Wert hin, der mit dem Maximumwert der Kurve des Tages A identisch ist. Die Maxima sind von dem Minimum signifikant unterschieden.

Ob es sich bei den 6 Uhr-Werten um wirkliche Maxima handelt oder ob diese vor bzw. nach diesen Zeiten zu suchen sind, kann in dieser Studie nicht geklärt werden.

b. Vergleich der Gesamtmitoseaktivitäten
beider Versuchstage

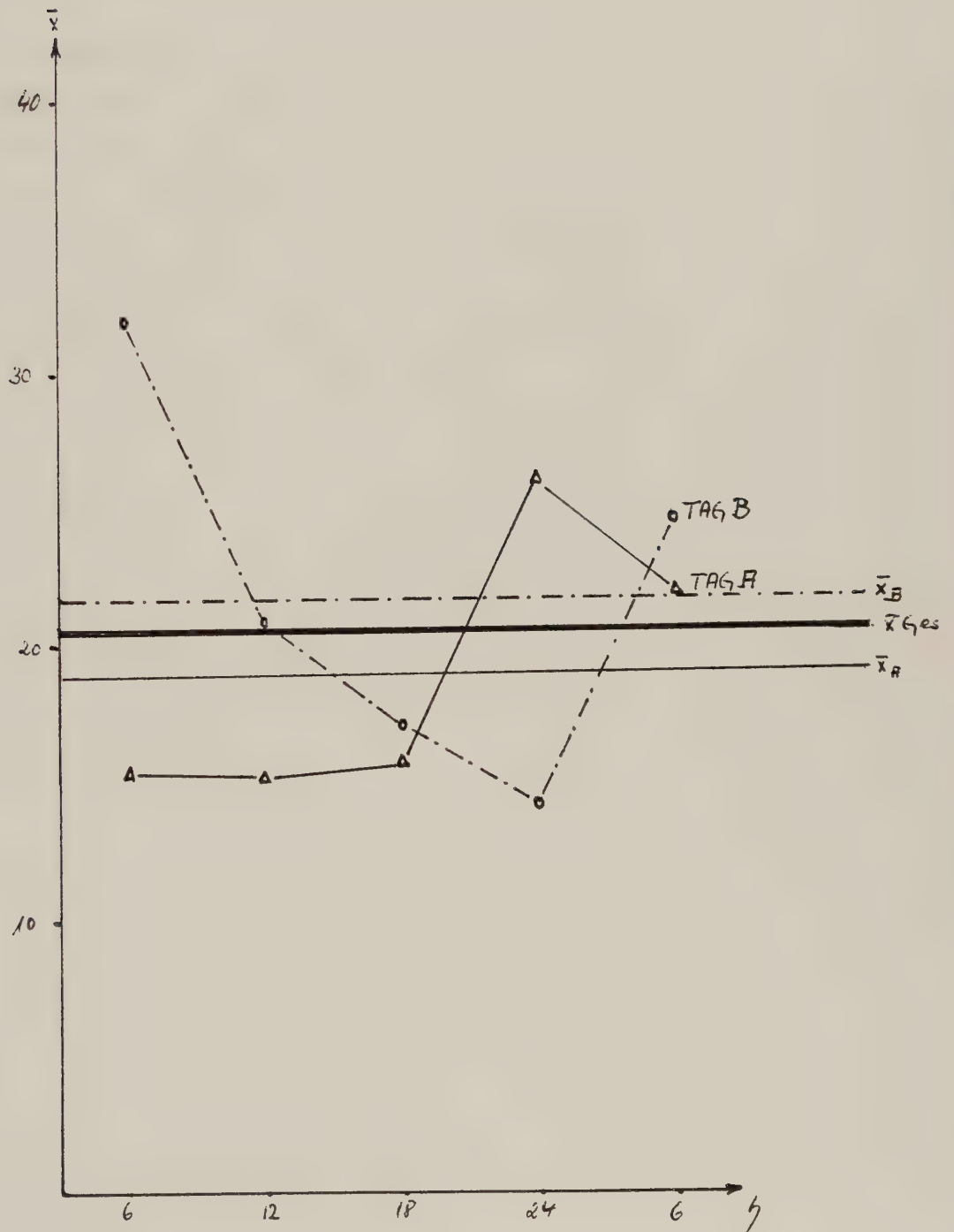
In Abbildung 11 wurden die Kurven der Mitoseaktivitäten beider Tage übereinandern projiziert.

Die Mittelwerte beider Kurven liegen dicht beieinander. Die Anzahl der Gesamtaktivitäten bezüglich der Verteilungen pro Tag ist also nicht wesentlich voneinander unterschieden. Signifikante Unterschiede zeigen allerdings die Extremwerte beider Kurven. Dem Maximum des 6 Uhr-Wertes am Tag B steht das Minimum des Tages A gegenüber. Dem Maximum des Tages A um 24 Uhr entspricht das absolute Minimum des Tages B.

Durch die Form dieser Kurven scheidet ein regelmäßiger 24 Stunden-Rhythmus in der Mitosetätigkeit aus. Ob eine irgendwie geartete Gesetzmäßigkeit vorhanden ist, konnte in diesem Experiment nicht geklärt werden. Die Gegenüberstellung der Extremwerte legt jedoch die Vermutung eines Kernteilungsrhythmus nahe.

Abbildung 11

Projektion der Mitoseaktivitäten beider Tage auf einer Ebene



c. Anzahl der einzelnen Mitosephasen

Die Häufigkeit der einzelnen Mitosephasen ist in Tabelle 12 dargestellt, wobei noch einmal zwischen "Tage" und "Stunden" unterschieden wurde.

Bei der Einzel- wie auch der Gesamtauszählung geht hervor, daß das Kernteilungsbild der Prophase am häufigsten vertreten ist. Bei der Gesamtmenge von 1825 Mitosen ist diese Phase in 39,09% zu erkennen. Es folgen mit 32,71% die Metaphasen, mit 21,81% die Anaphasen und schließlich mit 6,41% die Telophasen. Dieses Verteilungsmuster, das für die Grundgesamtheit aller beobachteten Mitosen aufgestellt wurde, gilt für die Tages- und einzelnen Stundenwerte in ähnlicher Weise.

	Prophase	Metaphase	Anaphase	Telophase	Gesamt
Tag A					
6 ⁰⁰	50 (40 %)	44 (35,2%)	23 (18,4%)	8 (6,4%)	125
12 ⁰⁰	49 (39,4%)	42 (34,6%)	23 (18,7%)	9 (7,3%)	123
18 ⁰⁰	48 (38,1%)	46 (36,5%)	28 (22,2%)	4 (3,2%)	126
24 ⁰⁰	84 (39,6%)	70 (33 %)	47 (22,2%)	11 (5,2%)	212
6 ⁰⁰	72 (38,8%)	52 (28,7%)	52 (28,7%)	7 (3,8%)	181
Gesamt	303 (39,5%)	255 (33,3%)	172 (22,4%)	37 (4,8%)	767
Tag B					
6 ⁰⁰	115 (35,6%)	99 (30,6%)	79 (24,5%)	30 (9,3%)	323
12 ⁰⁰	85 (44,5%)	55 (28,8%)	38 (19,9%)	13 (6,8%)	191
18 ⁰⁰	74 (43,8%)	55 (32,5%)	31 (18,3%)	9 (5,4%)	169
24 ⁰⁰	52 (40,3%)	43 (33,3%)	24 (18,6%)	10 (7,8%)	129
6 ⁰⁰	84 (34,1%)	90 (36,6%)	54 (22 %)	18 (7,3%)	246
Gesamt	410 (38,8%)	342 (32,2%)	226 (21,4%)	80 (7,6%)	1058
Gesamt A + B	713 (39,1%)	597 (32,7%)	398 (21,8%)	117 (6,4%)	1825

Tabelle 12 Häufigkeit der einzelnen Mitosephasen

d. Verteilung der Mitosen auf die verschiedenen Organgebiete

Ausgewertet wurde die Gesamtheit von 1825 Mitosen. Die Kapselmitosen wurden nicht berücksichtigt.

Das Organ wurde nach der im Kapitel "Quergestreifte Muskulatur" (S. 26) dargestellten Weise in die einzelnen Regionen unterteilt.

In Tabelle 12 sind die Anzahl der Kernteilungen und deren Prozentzahl von der Grundgesamtheit für jede einzelne Region zusammengestellt.

Deutlich geht aus der Aufstellung hervor, daß die als Mitte definierte Region mit 72,88% die weitaus größte Menge an Mitosen aufweist. Dieser folgen die rechte Region mit 15,89% und schließlich die linke mit 11,23%. Rechte und linke Seite sind jedoch bezüglich der Signifikanz nicht unterscheidbar. In den zu diesen Teilungsebenen senkrecht stehenden Organbereichen wurden die meisten Mitosen mit 27,12% in der Basisregion gefunden, gefolgt vom Rostrum mit 25,37% und der Polregion von 20,71%. Stielregion und Zentrum tragen mit 13,42% und 13,38% zur Grundgesamtheit bei.

Demnach sind Basis, Polregion und Rostrum von der Stielregion und dem Zentrum deutlich unterschieden, jedoch nicht untereinander.

	Stielregion		Basis		Polregion		Rostrum		Zentrum		Gesamt	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Rechts	57	3,12	84	4,60	62	3,40	87	4,77	-	-	290	15,89
Mitte	163	8,93	338	18,52	268	14,68	317	17,37	244	13,38	1330	72,88
Links	25	1,37	73	4,00	48	2,63	59	3,23	-	-	205	11,23
Gesamt	245	13,42	495	27,12	378	20,71	463	25,37	244	13,38	1825	100

Tabelle 12:

Verteilung der Mitosen
auf die verschiedenen
Organregionen

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Hauptaktivitäten der Kernteilungen im Mittelbereich des Organs liegen, nämlich in der Inneren Rinde. Hauptsächlich betroffen sind Basis und Rostrum zu annähernd gleichen Teilen. Zentrum und Polregion, die ebenfalls annähernd gleiche Kernteilungshäufigkeiten besitzen, folgen. Diese genannten vier Regionen sind in ihrer Häufigkeit der Mitosen nicht signifikant unterscheidbar. Eine Ausnahme stellt die Stielregion dar, bei der, wie auch im rechten und linken Organbereich (äußere Rinde), die Mitosehäufigkeit äußerst gering ist.

Eine schematische Darstellung über die Hauptteilungsgebiete wird in Abbildung 13 gezeigt.

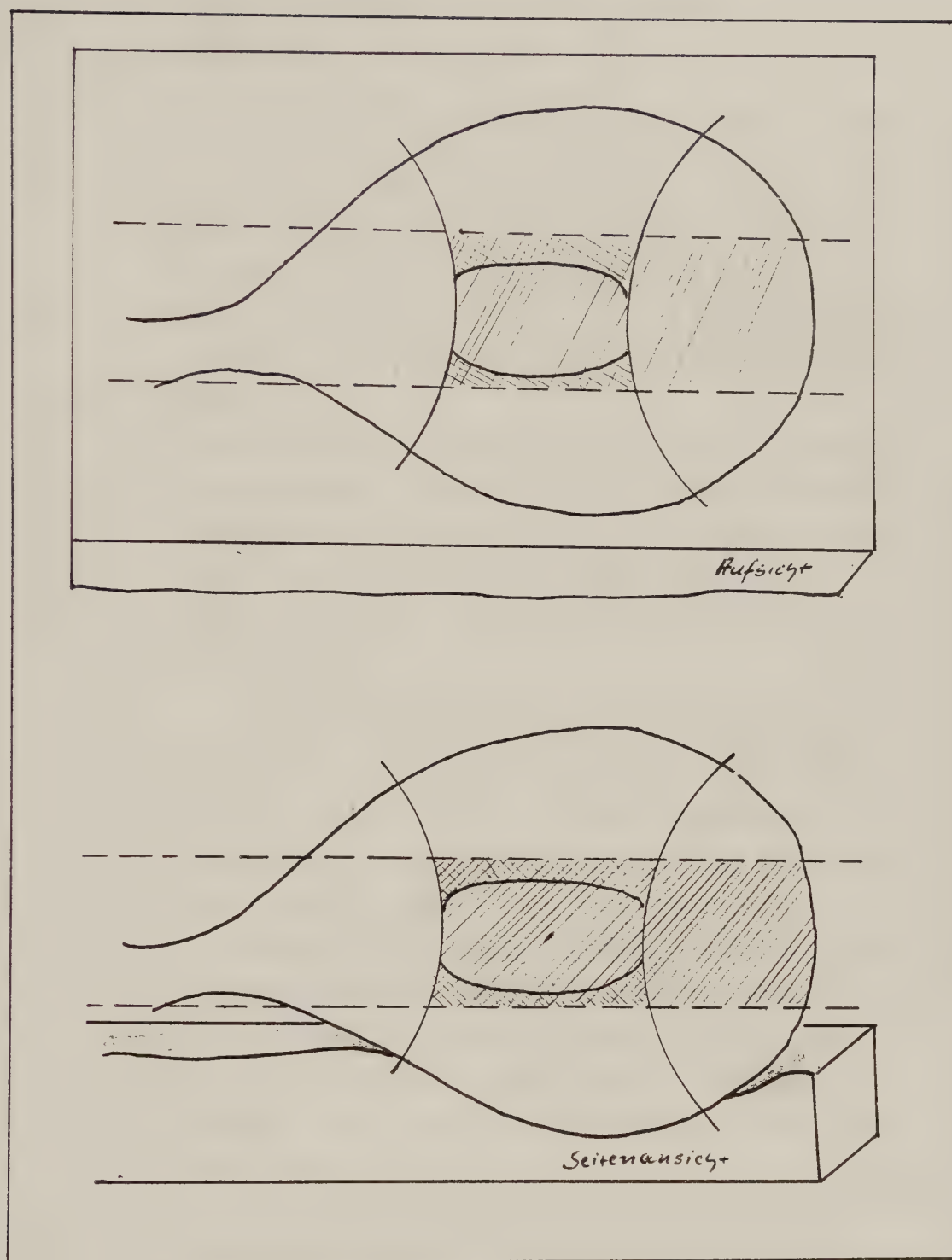


Abbildung 13

Darstellung der Regionen
im Pinealorgan mit den
häufigsten Kernteilungen

	Mit	$< 10\%$
	$10\% \leq$ Mit $\leq$	15%
	Mit	$\geq 15\%$

e. Vergleich von Mitosehäufigkeit und
Kerngröße

Aus den logarithmischen Transformationen der Kerngrößen von Rinde und Mark des Pinealorgans wurden die Mittelwerte errechnet, welche repräsentativ für die Kerngrößen im gesamten Organ zu den einzelnen definierten Zeitpunkten sein sollen. Den Kerngrößenmittel wurden die dazugehörigen Mitosen gegenübergestellt.

Die Auflistung dieser Daten ist der Tabelle 13 zu entnehmen, die die jeweiligen Tierwerte gegenüberstellt. In Tabelle 14 sind schließlich die Stundenmittel sowohl von Kerngrößen als auch von Kernteilungsbildern zusammengefaßt.

Zum Vergleich wurden Kerngrößen und Mitosen als Koordinatenpaare in einer Punktegraphik dargestellt, wobei für jede Uhrzeit je ein Symbol benutzt wurde. Abbildung 14 für den Tag A und Abbildung 15 für den Tag B geben dies wider.

Aus den Abbildungen selbst wie auch aus den Berechnungen der Signifikanzschränken, der Vertrauens- und Toleranzgrenzen geht hervor, daß eine eindeutige Verknüpfung zwischen den Variablen Kerngröße und Mitose nicht besteht.

Die Anwendung des Spearman-Rang-Testes, bei dem die Werte beider Veränderlichen rangiert

worden sind, ergibt ähnliche Resultate.
Die hierbei errechneten Summen aus den
Quadraten der Ordnungsnummerdifferenzen

$$\sum D_i^2 = \sum (O_{x_i} - O_{y_i})^2,$$

befindet sich innerhalb der Signifikanz-
schränken.

Die Schätzung des Spearmanschen Korre-
lationskoeffizienten R geschieht nach der
Formel

$$R = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n D_i^2}{n^3 - n} \quad (\text{Documenta Geigy, 1973})$$

Die Korrelationskoeffizienten befinden
sich bei den vorliegenden Versuchseinhei-
ten alle um Null innerhalb der Signifikanz-
schränken, so daß eine Abhängigkeit der
Veränderlichen Kerngröße und Mitose abge-
lehnt werden muß.

Einschränkend muß dazu erwähnt werden, daß
für eine genaue statistische Auswertung die
Grundgesamtheit der Daten zu klein ist.

Uhrzeit	6 ⁰⁰		12 ⁰⁰		18 ⁰⁰		24 ⁰⁰		6 ⁰⁰	
	KG (1)		Mit		Mit		Mit		Mit	
	KG	Mit	KG	Mit	KG	Mit	KG	Mit	KG	Mit
1	1.961	21	1.971	19	1.964	18	1.941	21	1.996	29
2	1.999	22	1.902	18	1.991	19	1.942	52	1.959	22
3	1.979	16	1.958	18	1.943	19	1.939	21	1.996	30
4	1.981	17	1.989	20	1.962	17	1.970	20	1.971	28
5	1.941	15	1.996	16	1.945	26	1.969	21	2.002	37
6	1.974	13	1.997	15	1.961	15	1.981	41	1.994	18
7	1.966	15	1.942	16	1.967	17	1.970	22	1.971	18
8	1.949	18	1.964	18	1.989	13	1.904	34	2.016	35

Tag B		6 ⁰⁰		12 ⁰⁰		18 ⁰⁰		24 ⁰⁰		6 ⁰⁰	
Uhrzeit	Tier-Nr.	KG (1)		Mit		Mit		Mit		Mit	
		KG		Mit		Mit		Mit		Mit	
		KG	Mit	KG	Mit	KG	Mit	KG	Mit	KG	Mit
1		1.990	32	1.988	23	1.824	20	1.830	11	1.904	48
2		1.991	15	1.955	24	1.840	11	1.872	21	1.884	50
3		1.964	53	1.926	27	1.804	13	1.876	18	1.908	20
4		1.963	25	1.958	14	1.882	33	1.860	12	1.877	19
5		1.984	11	1.919	11	1.876	15	1.819	13	1.861	19
6		1.929	56	1.998	28	1.874	32	1.893	16	1.889	33
7		1.936	19	1.921	17	1.844	23	1.869	15	1.870	26
8		1.959	39	1.953	18	1.866	30	1.865	11	1.862	36

Tabelle 13:

Vergleichende Aufstellung
der Mittelwerte der Kern-
größen und der Mitosen pro
Tier und Stunde

(1) Kerngröße in $\lg x$

Uhrzeit	Tag A	
	Kerngröße ($\lg \bar{x}$)	Mitosen ($\bar{x}$)
6 ⁰⁰	1.964	15,63
12 ⁰⁰	1.965	15,38
18 ⁰⁰	1.967	15,75
24 ⁰⁰	1.953	26,5
6 ⁰⁰	1.993	22

Uhrzeit	Tag B	
	Kerngröße ($\lg \bar{x}$)	Mitosen ($\bar{x}$)
6 ⁰⁰	1.959	32,3
12 ⁰⁰	1.947	21,2
18 ⁰⁰	1.855	16,9
24 ⁰⁰	1.863	14,3
6 ⁰⁰	1.879	24,6

Abbildung 14:

Darstellung der Kerngrößenmittel
pro Stunde im Verhältnis zu
Mitosenzahl pro Zeiteinheit

Abbildung 14

Vergleich von Kerngrößen mit
der Mitoserate am Tag A

Zeichen

o Montag 6⁰⁰ h
+ Montag 12⁰⁰ h
Δ Montag 18⁰⁰ h
⊕ Montag 24⁰⁰ h
* Dienstag 6⁰⁰ h



Abbildung 15

Vergleich von Kerngrößen mit
der Mitoserate am Tag B

Zeichen

○ Mittwoch 6⁰⁰ h
+ Mittwoch 12⁰⁰ h
△ Mittwoch 18⁰⁰ h
⊕ Mittwoch 24⁰⁰ h
* Donnerstag 6⁰⁰ h



f. Mitosen pro Volumeneinheit

Das Gesamtvolumen der Zirbeldrüse wird in Volumeneinheiten zerlegt, dergestalt, daß $0,1 \text{ mm}^3$ des Pinealvolumens einer Volumeneinheit entsprechen. Es gilt also

$$0,1 \text{ mm}^3 \hat{=} 1 \text{ VE}$$

Schließlich werden den so gewonnenen Volumeneinheiten pro Organ die Menge der darin beobachteten Mitosen (M) gegenübergestellt.

Die Division der Mitosen durch die Volumeneinheiten ergibt die Anzahl der Mitosen pro Volumeneinheit. In Tabelle 15 sind diese einzelnen Werte zusammengestellt.

In der Punktegraphik der Abbildung 16 wird die Anzahl der Mitosen mit den jeweiligen Volumeneinheiten verglichen.

Die Volumeneinheiten pro Tier werden in Klassen eingeteilt, wobei die Klassenbreite eine Volumeneinheit beträgt. Die Anzahl der Mitosen pro Klasse werden in Abbildung 17 dargestellt.

Bereits aus Tabelle 15 geht hervor, daß eine gleichmäßige Besetzung der Volumeneinheiten mit Mitosen nicht zu erwarten ist. Eindeutig geht dies aus der Punktegraphik Abbildung 16 hervor. Diese selbst und die statistische Auswertung der Daten zeigen, daß eine Korrelation zwischen der Anzahl der Mitosen und den Volumina der Pinealorgane nicht besteht. Eine größere Anzahl von Mitosen in einem Tier oder während eines Versuchszeitpunktes gegenüber einer Vergleichseinheit ist also nicht mit dem eventuellen größeren Organvolumen erklärbar.

Zeiten	Organvolumen mm ³	Volumeneinheit VE	Mitosen	Mitosen pro VE
Montag 6 ⁰⁰	0,416	4,16	20	4,81
	0,467	4,67	22	4,71
	0,557	5,57	16	2,87
	0,339	3,39	17	5,01
	0,550	5,50	15	2,73
	0,484	4,84	13	2,69
	0,486	4,86	15	3,09
	0,428	4,28	18	4,21
Montag 12 ⁰⁰	0,560	5,60	19	3,39
	0,429	4,29	16	3,73
	0,354	3,54	18	5,08
	0,638	6,38	20	3,13
	0,402	4,02	16	3,98
	0,681	6,81	15	2,20
	0,500	5,00	16	3,20
	0,500	5,00	18	3,60
Montag 18 ⁰⁰	0,481	4,81	18	3,74
	0,398	3,98	19	4,77
	0,492	4,92	19	3,86
	0,493	4,93	16	3,25
	0,377	3,77	26	6,90
	0,442	4,42	13	2,94
	0,407	4,07	17	4,18
	0,605	6,05	13	2,15
Montag 24 ⁰⁰	0,377	3,77	21	5,57
	0,574	5,74	52	9,06
	0,595	5,95	21	3,53
	0,594	5,94	19	3,20
	0,396	3,96	21	5,30
	0,528	5,28	41	7,77
	0,452	4,52	22	4,87
	0,507	5,07	34	6,71
Dienstag 6 ⁰⁰	0,519	5,19	29	5,59
	0,565	5,65	22	3,89
	0,558	5,58	30	5,38
	0,411	4,11	27	6,57
	0,532	5,32	37	6,96
	0,510	5,10	18	3,53
	0,443	4,43	18	4,06
	0,840	8,40	35	4,17

Tabelle 15

Zeiten	Organvolumen mm ³	Volumeneinheit VE	Mitosen	Mitosen pro VE
Mittwoch 6 ⁰⁰	0,642	6,42	32	5,16
	0,766	7,66	13	1,69
	0,470	4,70	53	11,27
	0,574	5,74	74	12,89
	0,457	4,57	25	5,47
	0,417	4,17	11	2,64
	0,381	3,81	56	14,70
	0,678	6,78	19	2,80
	0,648	6,48	39	6,02
Mittwoch 12 ⁰⁰	0,457	4,57	23	5,03
	0,557	5,57	46	8,33
	0,453	4,53	22	4,86
	0,334	3,34	27	8,08
	0,705	7,05	14	1,99
	0,266	2,66	11	4,14
	0,508	5,08	28	5,51
	0,447	4,47	17	3,80
	0,481	4,81	18	3,74
Mittwoch 18 ⁰⁰	0,306	3,06	7	2,29
	0,392	3,92	10	2,55
	0,407	4,07	16	3,92
	0,326	3,26	11	3,37
	0,276	2,76	13	4,71
	0,312	3,12	33	10,58
	0,337	3,37	15	4,45
	0,204	2,04	32	15,69
	0,283	2,83	23	8,13
Mittwoch 24 ⁰⁰	0,391	3,91	30	7,67
	0,234	2,34	11	4,70
	0,345	3,45	21	6,09
	0,331	3,31	18	5,44
	0,295	2,95	12	4,07
	0,482	4,82	12	2,47
	0,454	4,54	16	3,52
	0,223	2,23	31	13,90
	0,392	3,92	15	3,83
Donnerstag 6 ⁰⁰	0,388	3,88	11	2,84
	0,385	3,85	48	12,47
	0,436	4,36	50	11,47
	0,352	3,52	20	5,68
	0,384	3,84	19	4,95
	0,353	3,53	19	5,38
	0,431	4,31	32	7,42
	0,348	3,48	26	7,47
	0,407	4,07	30	7,37
	0,423	4,23	35	8,27

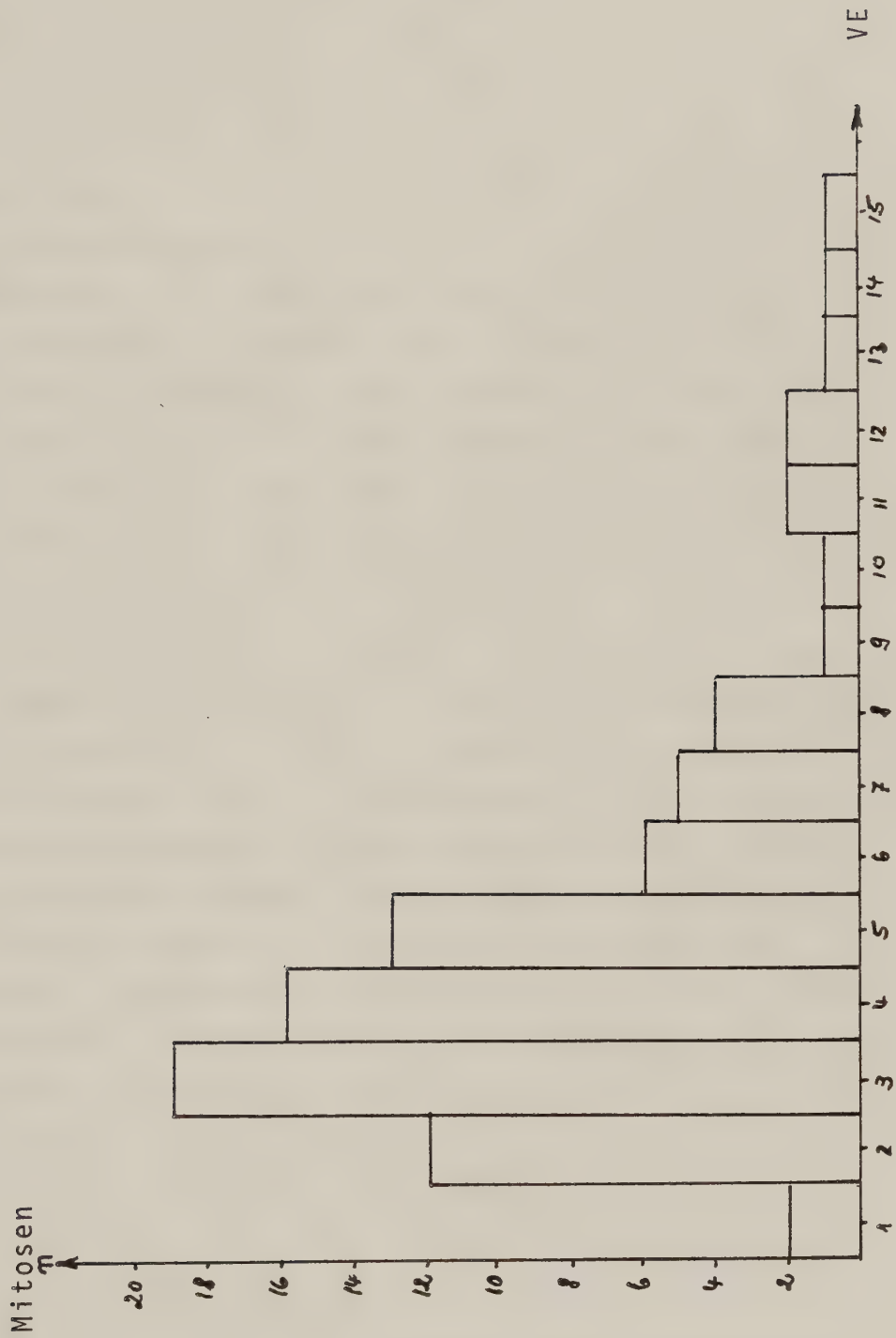
Abbildung 16

Darstellung der Mitosen pro Organ
bezüglich dessen Volumeneinheiten



Abbildung 17

Verteilung der Anzahl der Mitosen
pro Volumeneinheit VE



Diskussion

A. Karyometrie

In der vorliegenden Arbeit wurden die Kernvolumina der Epiphysis cerebri sowohl im Mark- als auch im Rindenbereich an zwei verschiedenen Wochentagen gemessen. Im Rindenbereich zeigt Tag A (Montag) ein Kernvolumenmaximum um 12 Uhr, ein Minimum um 24 Uhr. Am Tag B (Mittwoch) wird ein relatives Maximum um 6 Uhr, ein Minimum um 18 Uhr gemessen. Im Markgebiet kann am Tage A wegen der fehlenden Signifikanz keine Aussage über die Extremwerte gemacht werden. Dagegen läßt der Kurvenverlauf am Tag B eine deutliche Ähnlichkeit zwischen Mark und Rinde erkennen. Die Werte des Tages B liegen deutlich niedriger als die des Tages A. Desgleichen werden im Mark kleinere Volumina gemessen als in der Rinde.

Quay und Renzoni (1966) finden in ihren Kerngrößenuntersuchungen ein Maximum um 12 Uhr mittags, das demjenigen am Tage A der vorliegenden Arbeit entsprechen könnte. Allerdings sind die Signifikanzverhältnisse deutlich unterschieden. Ein angedeutetes Minimum findet sich bei der oben erwähnten Arbeit um 18 Uhr, das demjenigen des Tages B entsprechen könnte. Der von diesen Autoren benutzte Versuchsaufbau gibt allerdings auch nicht die individuellen Tagesunterschiede wieder, sondern stellt lediglich im Hinblick eines 24 - Stunden - Rhythmus eine Zusammenfassung von verschiedenen Tagen dar. Die hierbei gewählten Lichtregime entsprechen nicht der genetisch geprägten Photoperiodizität.

Die von Quay und Renzoni (1966) unterschiedlichen Messungen von Mark und Rinde zeigen die kleinere Kerngröße im Rindenbereich. Das steht im

Widerspruch zu den in dieser Studie gemachten Beobachtungen, in denen die Kerne der Rinde als deutlich größer dargestellt werden. Das Problem der differierenden Kerngrößen im Mark- und Rindenbereich ist noch nicht befriedigend geklärt. Ursächlich mögen wohl interne Faktoren wie Organfunktion oder Interaktion mit anderen Organen, aber auch externe Faktoren, die auf das Organ einwirken, eine Rolle spielen.

Interessant ist ein Vergleich mit der von Boeckmann (1980) durchgeführten karyometrischen Untersuchung an der tiefen Zirbel der Ratte. Das Untersuchungsgut unterlag hier den selben Bedingungen wie bei den vorliegenden Experimenten. Bei dem Vergleich der Kerngrößenverlaufskurven beider Arbeiten fallen folgende Charakteristika auf:

- a) Die Kerngrößenverlaufskurve der tiefen Epiphyse am Montag gleicht annähernd exakt derjenigen der oberflächlichen Epiphyse am Mittwoch.
- b) Der Verlauf der Kerngrößen in der tiefen Zirbel am Mittwoch entspricht demjenigen der oberflächlichen am Montag.

Da sowohl eine morphologische wie auch eine funktionelle Verbindung zwischen oberflächlicher und tiefer Zirbel zu sehen ist, können zusammenfassend unter Berücksichtigung der Untersuchungen von Quay und Renzoni (1966) und Boeckmann (1980) folgende Aussagen gemacht werden:

1. Das von Quay und Renzoni (1966) gefundene Kerngrößenmaximum mittags um 12 Uhr wurde zweimal von Boeckmann (1980) und einmal in der vorliegenden Studie bestätigt. Dagegen wurde dieser Extremwert in beiden Untersuchungen jeweils einmal widerlegt.
Das Kerngrößenmaximum für mittags 12 Uhr kann also nicht als absolut angesehen werden, wird jedoch als richtig erkannt bei einer Zusammenfassung von Werten mehrerer Tage.
2. Wegen der unterschiedlichen Tagesverlaufskurven sowohl bei der vorliegenden Untersuchung wie auch in der Studie von Boeckmann (1980) wird eine Zusammenfassung der Werte nicht als exakt angesehen.
Die Werte eines jeden Tages dokumentieren für sich jeweils eine eigene Einheit.
3. Nach Aussage 2. muß der Hypothese eines reinen 24 - Stunden - Rhythmus widersprochen werden. Legt man die Untersuchungen von Boeckmann (1980) zugrunde, so besteht mindestens eine 5 - Tage - oder höhere Periodik, die sich je nach Grad in einer bis mehreren Wochen wiederholt.
Zur Klärung dieser Frage sind vergleichende und über mehrere Tage fortlaufende Untersuchungen notwendig.
4. Die Kerngrößenverlaufskurven der oberflächlichen Epiphyse haben Äquivalente in der tiefen Zirbel. Offensichtlich besitzen aber beide Organteile eine unterschiedliche Periodik.

5. Die Kerngrößen im Markbereich des Organs sind deutlich kleiner als die der Rinde. Dies bestätigt die von Wolfe (1965) gemachte Feststellung, widerspricht aber den Untersuchungen von Quay und Renzoni (1966).

Blumfield und Tapp (1970), die einen solchen Unterschied nicht feststellen konnten, vermuten durch exogene Faktoren beeinflusste Werte.

B. Mitosen

Von beiden Versuchstagen A (=Montag) und B (=Mittwoch) wurden die angefertigten Serienschnitte im Hinblick auf die Kernteilungsaktivität im tageszeitlichen Zyklus durchgemusters. Dabei ließen sich eindeutige Verlaufskurven erstellen. Es wurden insgesamt 2054 Mitosen gezählt. Durchschnittlich waren pro Tier 20,74 Kernteilungsbilder beobachtet worden. Der höchste Mittelwert betrug 31,3 am Tag B, der niedrigste 14,3 am Tag A. Kernteilungen waren in jeder Epiphyse zu sehen.

Quay und Renzoni (1966) fanden Mittelwerte, die zwischen den Extremwerten von 9,4 und 0 Mitosen liegen. In der vorliegenden Studie sind die Maximalwerte demnach um das 3,4-fache, die Minimalwerte um das 9,4-fache höher als in der Vergleichsarbeit.

Bei Quay und Renzoni (1966) betrug das Alter der Tiere 15 Wochen, während bei den hier beschriebenen Versuchen 22 Wochen alte Tiere verwendet wurden. Dies ist ein Widerspruch zu den von Quay und Levine gemachten Behauptungen, nach denen die Mito-serate eine deutliche Abhängigkeit vom Alter der Tiere zeigt und mit kontinuierlicher Zunahme der Lebenszeit absinkt. Allerdings wurden jene Versuche nur bis zur 16. Woche durchgeführt. Nach Tapp und Blumfield (1970) werden die Kernteilungen der Parenchymzellen mit zunehmendem Alter

seltener. Blumfield und Tapp (1970) beobachteten mitotische Aktivitäten nur in den ersten 8 Lebenswochen, begleitet mit einem Anstieg der Zellzahl. Alle Autoren, außer Quay und Renzoni (1966), benutzten als Tiermaterial die Sprague-Dawley-Ratte. Somit kann der Einfluß des Tierstammes als unwesentlich auf die Verschiedenheit der Werte erachtet werden.

Die Abhängigkeit von veränderten Lichtregimen wird als nicht signifikant erachtet (Quay und Renzoni, 1966). Jedoch ist es möglich, daß die Tageszeit der Tötung der Tiere die Zahl der zu sehenden Mitosen beeinflußt (Tapp und Blumfield, 1970). Hierbei wird offensichtlich ein endogener Impuls für die Regulation des Zellzyklus angenommen. Bruce (1965) macht für den Zellzyklus mehrere Faktoren verantwortlich, die sowohl synchron als auch unabhängig voneinander den Regelkreis beeinflussen können. Große Bedeutung mißt dieser Autor dem Einfluß der Umgebungstemperatur auf die Länge des Zellzyklus bei.

Das Alter eines Tieres kann somit nicht absolut als Grenze einer Organentwicklung angesehen werden. Vielmehr sind äußere Faktoren wesentlich für das Anspringen und Funktionieren eines endogenen Regelkreises.

Quay und Renzoni (1966) führten ihre Mitoseauszählungen an zwei verschiedenen Tagen durch, bildeten jedoch aus diesen Ergebnissen Mittelwerte. So wurde eine Kernteilungsverlaufskurve über 24 Stunden erstellt, die ihr Maximum um 12 Uhr mittags, ein Minimum um 18 Uhr erkennen läßt. Ein solches

Kernteilungsverhalten wurde in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet. Vielmehr waren die Verlaufskurven von Montag und Mittwoch grundsätzlich verschieden.

Tag A läßt kein eindeutiges Minimum erkennen. Zwischen dem 6 Uhr- und dem 18 Uhr-Wert ist eine Phase der gleichbleibenden Aktivität zu erkennen. Man könnte diese als "Basalaktivität" definieren, zumal diese Werte auch am Tage B nicht wesentlich unterschritten werden. Nach dem 18 Uhr-Wert steigt die Kernteilungsaktivität steil an und erreicht ein Maximum um 24 Uhr. Ob diese Veränderung der Mitoserate von der Änderung des Lichtregims abhängig war, ist zweifelhaft, da ein ähnliches Verhalten am Tage B nicht zu beobachten ist. Hier nämlich sinkt die Aktivität nach einem relativen Maximum um 6 Uhr kontinuierlich, zunächst steil und schließlich langsam auslaufend, auf ein absolutes Minimum um 24 Uhr. Es folgt sofort wieder ein neuerliches Ansteigen. Man findet also an den zwei Versuchstagen sowohl ein absolutes Maximum als auch ein absolutes Minimum um 24 Uhr. Dies könnte einem wellenförmigen Aktivitätsverlauf entsprechen, dessen Phase sicher nicht einem 24-Stunden-Rhythmus entspricht. Denkbar wäre nach den vorliegenden Ergebnissen eine 30-Stunden-Phase, obwohl dies sicher noch durch ausreichende Experimente belegt werden müßte. Obwohl beide Verlaufskurven deutliche Schwankungen aufweisen, bewegen sich ihre Mittelwerte doch nahe um einen gemeinsamen Durchschnittswert; eine Feststellung, die auf einen kontinuierlichen Grundrhythmus schließen läßt.

Die von Quay und Renzoni (1966) erstellte Behauptung, daß kein Unterschied in der Mitose-tätigkeit zwischen Mark und Rinde zu finden sei, konnte durch die vorliegende Arbeit eindeutig widerlegt werden. Es zeigt sich, daß die Kernteilungsaktivitäten schalenförmig um einen als Zentrum definierten Bereich signifikant höher liegen als in allen anderen Bereichen. Weniger aktiv ist das Zentrum selbst und die Polregion. Die um diese definierte Gebiete liegenden Bereiche, die Rinde und die Stielregion, sind nur im geringen Maße an der Kernteilungs-aktivität beteiligt. Demnach kann eine Kernteilungs-zone mit hoher Aktivität, als "Innere Rinde" definiert, beobachtet werden, die schalenförmig um das Zentrum herum angeordnet ist.

Ein Zusammenhang zwischen Kernteilungs-aktivität und den "lymphozytenähnlichen Zell-haufen" liegt im Rahmen der Wahrscheinlichkeit. Einmal werden in 63,9 % dieser Gebilde eine bis mehrere Mitosen beobachtet. Zum anderen wird bei der Verteilung dieser "Lymphozytenhaufen" auf das Gesamtorgan zu 50 % die Organmitte bevorzugt.

Die Häufigkeit des Vorkommens dieser Gebilde läßt die Annahme, es handele sich um Teratome (Lewis et al, 1963), als unwahrscheinlich erachten.

Der Einfluß biochemischer Faktoren des Pinealorgans auf seine Mitosetätigkeit ist bislang noch umstritten, Punkhalskaya und Mauko (1964) nehmen an, daß die mitotische Aktivität von der MAO-Aktivität abhängt.

Dabei sollen 5-Hydroxytryptamin (5-HT) hemmend, 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) stimulierend wirken. Das Verhältnis beider Substanzen besitzt einen steigenden Verlauf während der Helligkeitsperiode, fällt auf ein Minimum um 19 Uhr, hat eine zweite Spitze um 22 Uhr und fällt danach steil ab (Quay, 1964). Ein Vergleich der Verlaufskurven von 5-HT/5-HIAA-Verhältnis und Mitoseaktivität läßt keinen Zusammenhang erkennen. Eine Abhängigkeit scheint also nicht vorzuliegen.

Da jedoch die Schwankungen des 5-HT lediglich eine Folge der N-Acetyl-Transferase-Aktivität (NAT) ist, scheint es sinnvoller, die tagesrhythmischen Veränderungen dieses Katalysators mit der Kernteilungsaktivität zu vergleichen. Moore und Traynor (1976) zeigen einen Verlauf, der zwischen 7 und 19 Uhr innerhalb nicht signifikant abweichender Grenzen liegt. Danach erfolgt ein steiler Anstieg auf einen Gipfel um 24 Uhr. Diese Verlaufskurve zeigt eine deutliche Ähnlichkeit mit derjenigen der Kernteilungen am Tage A.

Dieser Feststellung kommt eine nicht unbedeutende Rolle zu, da die NAT im direkten Zusammenhang mit der adrenergen Reizung pinealer β -Rezeptoren steht.

Vor und während der Zeit der Kernteilungen liegt im Kernkörperchen eine maximale RNA-Produktion vor; der Nucleolus ist deutlich vergrößert (Stowell, 1963). Eine Relation der

Mitose-tätigkeit zur Gesamt-Kerngröße muß jedoch nicht notwendigerweise gefordert werden, ist aber möglich (Rather, 1958). In der vorliegenden Studie ist kein echter Zusammenhang zwischen Kerngröße und mitotischer Aktivität zu erkennen. Will man dennoch einen Vergleich anstellen, kann man eine Korrelation insofern vermuten, indem in Bereichen maximaler Teilungsaktivität eher kleinere Kerne gefunden werden und umgekehrt. Einer statistischen Überprüfung würde eine solche Behauptung nicht standhalten, da die Zahl der Kernteilungen in Relation zur Gesamtzahl der Zellkerne verschwindend klein ist.

Bei der Auszählung der einzelnen Mitosephasen wurde ein Ungleichgewicht in der Anzahl derselben festgestellt. Diese unterschiedliche Menge der einzelnen Mitosebilder kann nicht zuletzt daher rühren, daß die Auswertung von Kernteilungen bei nicht mit Mitosehemmern behandelten Tieren zusätzliche Schwierigkeiten bereitet: Anaphasen und Telophasen, die über mehrere Schnitte in ihrer Ausdehnung hinausgehen, können als solche oft nur schwer erkannt werden und erscheinen häufig im mikroskopischen Bild als Metaphasen oder Prophasen. Obwohl die einzelnen Schnitte auf dieses Kriterium hin sorgfältig untersucht wurden, ist ein Versuchsfehler durch diesen erwähnten Umstand nicht auszuschließen.

Da in einem Mitoseablauf die einzelnen Phasen unterschiedlich lange dauern, müssen demnach diese auch verschieden häufig vertreten sein. Während Prophasen, Metaphasen und Telophasen annähernd gleiche Zeiten und somit auch Häufigkeiten haben und jeweils etwa 30% der gesamten Mitosezeit beanspruchen, benötigt die Anaphase nur 10% (Leblond und Stevens, 1948). Hierbei müssen natürlich die individuellen Unterschiede in verschiedenen Zellarten, Untersuchungszeit, -organ, -individuum und äußere Einflüsse berücksichtigt werden. Da in dem vorliegenden Untersuchungsgut die Häufigkeiten insbesondere der Anaphasen und der Telophasen eindeutig von den festgestellten Durchschnittswerten abweichen, ist ein wie oben erwähnter Versuchsfehler nicht ausgeschlossen. Andererseits kann wegen der geringen Anzahl der Mitosen im Vergleich zur Gesamtzahl aller Kerne im Pinealorgan keine eindeutige Aussage gemacht werden.

Die Veränderungen der Mitoseraten während eines definierten Zeitraumes geben Auskunft über die Aktivität des jeweils besprochenen Organs. Entscheidende Hilfe geben diese Daten nicht zuletzt zur Bekämpfung von Neoplasmen. Folgende Organe der Ratte wurden im Hinblick auf ihre Kernteilungsaktivitäten untersucht:

Alov und Krasil'nikova (1962)	Darm, Speicheldrüse, Leber, Nierenrinde, Haut
Kaissling und Bucher (1974)	Follikelepithel und C-Zellen der Schild- drüse
Kiely und Wilde (1973)	Schneidezahn
Klein und Geisel (1947)	Duodenum
Mühlemann, Masthaler und Rateitschak (1956)	Nebennierenrinde, Schilddrüse, Duodenum, Mundhöhle
Nouët und Kujas (1975)	Adenohypophyse
Quay und Renzoni (1966)	Corpus pineale
Scheving (1972)	Duodenum

Bei den hier miteinander verglichenen Geweben unterschiedlicher Herkunft ist ein zeitlicher Unterschied bei den Extremwerten zu erkennen. Maximalwerte sind bevorzugt zu Beginn der Helligkeitsphase in den ersten Vormittagsstunden zwischen 6 und 9 Uhr zu finden. Gehäuft werden Minimawerte in der zweiten Hälfte der Helligkeitsperiode, besonders aber während der Dunkelheit gefunden.

Werden Kernteilungsverlaufskurven der vorliegenden Arbeit mit derjenigen von Quay und Renzoni (1966) für das Pinealorgan verglichen, zeigt sich, daß hier kein 24 - Stunden - Rhythmus vorhanden sein kann. Andererseits wäre eine Identität der Kurve des Tages A mit derjenigen von Quay und Renzoni (1966) möglich, da nicht entschieden werden kann, ob nicht zwischen dem 6 Uhr-Wert und dem 12 Uhr-Wert der Kurve des Tages A das Maximum der Kurve von Quay und Renzoni (1966) um 11 Uhr liegen könnte. Jedoch kann mit Sicherheit eine Ähnlichkeit der Kurven von Quay und Renzoni (1966) und derjenigen des Tages A der vorliegenden Arbeit mit der Verlaufskurve des Tages B ausgeschlossen werden.

Es muß demnach ein anderes Muster eines 24-Stunden-Rhythmus bei der Mitosetätigkeit vorliegen.

Die Betrachtung der Kernteilungsrhythmik am Duodenum läßt ähnliche Schlüsse zu. Sowohl die von Scheving (1972) als auch von Klein und Geisel (1947) gemachten Beobachtungen stimmen insofern überein, daß bei beiden Autoren das Maximum der Mitosetätigkeit mittags um 12 Uhr zu finden ist. Die Minima werden übereinstimmend zu Beginn der Helligkeitsphase gesehen. Hierzu im Gegensatz stehen die von Mühlemann et al (1956) gemachten Beobachtungen. In dieser Arbeit wird der Maximalwert um 7 Uhr, das Minimum um 22 Uhr gesehen. Diese Ergebnisse weisen ebenfalls auf unterschiedliche Muster des 24-Stunden-Rhythmus hin.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, daß sowohl bei den Verlaufsbeobachtungen der circadianen Veränderungen der Kerngrößen als auch der Mitosetätigkeit ein regelmäßiger 24 - Stunden-Rhythmus nicht beobachtet werden kann. Durch einen Literaturvergleich (Boeckmann, 1980; Diehl, 1981; Quay und Renzoni, 1966) wird deutlich, daß mit großer Wahrscheinlichkeit eine anders geartete Rhythmizität existiert. Eine ähnliche Aussage gilt für die circadianen Veränderungen der Kernteilungstätigkeit. Auch hier gibt der Vergleich der eigenen Beobachtungen mit der Literatur (Klein und Geisel, 1947; Mühlemann et al, 1956; Scheving, 1972; Quay und Renzoni, 1966) Hinweise auf eine mehr als 24 - Stunden Periodizität.

Deutliche regionale Unterschiede im Pinealorgan selbst wurden festgestellt. Bei der Kernvolumenmessung wurden eindeutig kleinere Kerne im Markbereich gemessen. Ebenso hat die Beobachtung der Kernteilungen bevorzugte Gebiete im Organ erkennen lassen. So zeigt die "Innere Rinde", ein schalenförmig um das Zentrum angeordneter Bereich, signifikant höhere Mitoseraten als die anderen Organgebiete.

Um die in dieser Studie gemachten Beobachtungen und die daraus erstellten Folgerungen zu bestätigen oder zu überprüfen, sind weitere fortlaufende Mehrtageversuche notwendig. Erst Untersuchungen über einen längeren Zeitraum können eine fragliche Periodizität widerlegen oder bestätigen. Dann lassen sich auch, wegen der Fülle des Tiermaterials, genauere Beobachtungen über die regionalen Unterschiede im Pinealorgan anstellen.

Bibliographie

- Ahrens H (1968) Varianzanalyse
Akademie-Verlag GmbH, Berlin
- Alov IA, Krasil'nikova NV (1962) Twenty-four hour
mitotic rhythms in different organs of white
mice and rats. Dokl Biol Sci Sec (A.I.B.S.transl.)
142:81-83
- Bargmann W (1943) Die Epiphysis cerebri. In: Hand-
buch der mikroskopischen Anatomie des Menschen
(hrsg. von W von Möllendorff). Bd VI/4:309-502
Springer-Verlag, Berlin
- Blumfield M, Tapp E (1970) Measurements of pineal
parenchymal cells and their nuclei in the
albino rats at different ages. Acta morphol
Neerl scand 8:1-8
- Boeckmann D (1980) Morphological investigation of
the deep pineal of the rat. Cell Tissue Res
210:283-294
- Bruce VG (1965) Cell division rhythms and circa-
dian clocks. In: Aschoff J (1965) Circadian
clocks. North Holland, Amsterdam pp. 125-138
- Diehl BJM (1978) Occurrence and regional distri-
bution of striated muscle fibers in the rat
pineal gland. Cell Tiss Res 190:349-355
- Diehl BJM (1981) Time-related changes in size
of nuclei of pinealocytes in rats. Cell Tissue
Res 218:427-438
- Dill RE (1963) The distribution of striated
muscle in the Epiphysis cerebri of the rat.
Acta anatomica 54:310-316
- Documenta Geigy (1980) Wissenschaftliche Tabellen
Ciba-Geigy, Basel
- Gottschalk G, Kaiser RE (1976) Einführung in die
Varianzanalyse und Ringversuche. Bibliographi-
sches Institut AG, Mannheim
- Immich H (1974) Medizinische Statistik. FK Schatt-
tauer Verlag, Stuttgart

- Jakobj W (1942) Die verschiedenen Arten des gesetzmäßigen Zellwachstums und ihre Beziehung zur Zellfunktion, Umwelt, Krankheit, maligner Geschwulstbildung und innerem Bauplan.
Roux-Archiv 141:584-596
- Kaissling B, Bucher O (1974) Verhalten des Mitose-Index der Follikel-epithel- und der C-Zellen im Tageszyklus und unter Kältebelastung
Verh Anat Ges 68:817-821
- Kappers J (1960) The development, topographical relation and innervation of the Epiphysis cerebri in the albino rat. Z Zellforsch 52: 163-215
- Kenny GCT (1965) Transversely striated muscle fibres in the pineal region of mammals.
Journal of Anatomy, London 99:945-956
- Kiely ML, Wilde JL (1973) Circadian mitotic rhythms in the cervical tissue of the rat maxillary incisor, Proc Soc Exp Biol Med 143:844-849
- Klein H, Geisel H (1947) Zum Nachweis eines 24-Stundenrhythmus der Mitosen bei Ratte und Maus.
Klinische Wochenschrift 47:662-663
- Krstić R (1972) Elektronenmikroskopische Untersuchung der quergestreiften Muskelfasern im Corpus pineale von Wistar-Ratten. Z Zellforsch 128:227-240
- Lange O, Lange R (1974) Über die Abhängigkeit des Zellkernvolumens und der Zellkernoberfläche vom großen Durchmesser bei invarianter Fläche des Projektionsquerschnittes und über eine neue Bestimmung des Segmentationsgrades 2. Ordnung. Zool Jb Anat 92:465-496
- Leblond CP, Stevens CE (1948) The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat.
Anat Rec 100:357-377

- Lewis I et al (1963) Atypical teratomas of the pineal. Canad Med Ass J 89:103-110
- Moore RY, Traynor ME (1976) Diurnal rhythms in pineal N-acetyltransferase and hippocampal norepinephrine: effects of water deprivation, blinding and hypothalamic lesions. Neuroendocrinology 20:205-259
- Mühlemann HR, Masthaler TH, Rateitschak KH, (1956) Mitosenperiodik in der Nebennierenrinde, Schilddrüse, im Duodenal- und Mundhöhlenepithel der Ratte. Acta anat 28:331-341
- Nouët JC, Kujas M (1975) Variations of mitotic activity in the adenohypophysis of male rats during a 24-hour cycle. Cell Tiss Res 164:193-200
- Ostle B (1963) Statistics in research. The Iowa State University Press, Ames
- Pukhalskaya ECh, Mauko YuK (1964) The effect of serotonin on mitotic activity of some organs rats as related to monoamine oxidase block. Bull Exp Biol Med (Moscow) 58:107-111
- Quay WB (1959) Volumetric and cytologic variations in the pineal body of *Peromyscus leucopus* with respect to sex, captivity and day-length. J Morph 98:471-495
- Quay WB (1959) Striated muscle in the mammalian pineal organ. Anat Rec 133:53-64
- Quay WB (1963) Cytologic and metabolic parameters of pineal inhibition by continuous light in the rat. Z Zellforsch 60:479-490

- Quay WB (1964) Circadian and estrous rhythms in pineal melatonin and 5-hydroxyindole-3-acetic acid. *Proc Soc Exp Biol Med* 115:710-713
- Quay WB (1965) Pineal histology and cytology in birds and mammals. *Progr Brain Res* 10:49-86
- Quay WB, Levine (1957) Pineal growth and mitotic activity in the rat and the effects of cholic acid and sex hormones. *Anat Rec* 129:65-77
- Quay WB, Renzoni A (1966) Twenty-four-hour rhythms in pineal mitotic activity and nuclear and nucleolar dimensions. *Growth* 30:315-324
- Rather LJ (1958) The significance of nuclear size in physiological and pathological processes. *Ergeb allg Path u path Anat* 38:127-199
- Roth WD (1962) Morphologic changes in the pineal parenchyma cells of rats exposed to continuous light or darkness. *Endocrinology* 71:888-892
- Scheving LE (1972) Circadian rhythms in mitotic activity and ³H-thymidine uptake in the duodenum: Effect of isoproterenol on the mitotic rhythm. *Am J Anat* 135:311-318
- Stowell RE (1963) The relationship of nucleolar mass to protein synthesis. *Exp Cell Res Suppl* 9:164-169
- Tapp E, Blumfield M (1970) The parenchymal cells of the rat pineal gland. *Acta Morphol Neerl Scand* 8:119-131
- Vollrath L (1969) Über Bau und Funktion der Zirbeldrüse von Säugern. *Materia Medica Nordmark XXI*:601-605
- Vollrath L (1981) The Pineal organ. In: *Hdb. mikr. Anat. Mensch*. A Oksche, L. Vollrath, eds. Band VI/7. Berlin-Heidelberg-New York, Springer

Vollrath L, Kantarjian A, Howe C, (1975)

Mammalian pineal gland:

7-day rhythmic activity?

Experientia 31:458-460

Wolfe DE (1965) The epiphysical cell:

An electron-microscopic study of its inter-cellular relationship and intracellular morphology in the pineal body of the albino rat.

In: Ariens-Kappers J, Schade JP

Progr Brain Research, 10, pp 332-386

Elsevier Publishing Co, Amsterdam

Lebenslauf

Am 18. September 1947 wurde ich in Bad Homburg v.d.H. geboren, wo ich die Volksschule (1954 bis 1962) besuchte und eine berufliche Ausbildung (1962 bis 1965) als Großhandelskaufmann abschloß. Ab 1966 besuchte ich das Ketteler-Kolleg in Mainz und erlangte die Hochschulreife 1970. Im Sommersemester 1970 und Wintersemester 1970/71 studierte ich Physik und Mathematik an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Es folgten zwei Jahre Bundeswehrdienst. Im Wintersemester 1974/75 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und beendete dieses mit der Approbation als Arzt im November 1980. Nach einer halbjährigen Assistenzzeit in einer Landarztpraxis erfolgt im September 1981 die Gründung einer Gemeinschaftspraxis.

PROF. DR. MED. L . VOLLRATH DANKE ICH FÜR
DIE ÜBERLASSUNG DES THEMAS UND DIE FÖRDE-
RUNG UND UNTERSTÜTZUNG DIESER ARBEIT.

